

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Disfunción tubárica. Una novedosa comorbilidad en migraña
episódica y migraña crónica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jaime Herreros Rodríguez

Director

Jesús Hernández Gallego

Madrid



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. JAIME HERREROS RODRÍGUEZ,
estudiante en el Programa de Doctorado D9BF-Doctorado en Ciencias Médico-Quirúrgicas,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

DISFUNCIÓN TUBÁRICA. UNA NOVEDOSA COMORBILIDAD EN MIGRAÑA EPISÓDICA Y MIGRAÑA CRÓNICA.

y dirigida por: DON JESÚS HERNÁNDEZ GALLEGO

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 3 de septiembre de 2019

Fdo.:

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**DISFUNCIÓN TUBÁRICA. UNA NOVEDOSA
COMORBILIDAD EN MIGRAÑA EPISÓDICA Y MIGRAÑA
CRÓNICA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Jaime Herreros Rodríguez

BAJO LA DIRECCIÓN DEL DOCTOR

Jesús Hernández Gallego

Madrid, Octubre 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**DISFUNCIÓN TUBÁRICA. UNA NOVEDOSA
COMORBILIDAD EN MIGRAÑA EPISÓDICA Y MIGRAÑA
CRÓNICA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Jaime Herreros Rodríguez

Vº Bº del Director:

Jesús Hernández Gallego

Vº Bº del Doctorando:

Jaime Herreros Rodríguez



Jesús Hernández Gallego, Jefe de Sección de Neurología del Hospital Universitario “12 de Octubre” y Profesor Titular Vinculado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Declara que:

El doctorando **D. Jaime Herreros Rodríguez** ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario “12 de Octubre” de la Comunidad de Madrid, un trabajo que lleva por título “**DISFUNCIÓN TUBÁRICA. UNA NOVEDOSA COMORBILIDAD EN MIGRAÑA EPISÓDICA Y MIGRAÑA CRÓNICA**” y autorizan su presentación para optar al Grado de Doctor en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas ya que reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Madrid, a 3 de octubre de 2019

Prof. Dr. Jesús Hernández Gallego

A mis 4 abuelos, *Ana, Ángeles, Amador y Ángel*, por haberme regalado unos padres que me han dado lo necesario para conseguirlo todo...

Agradecimientos nominales:

- **Eva Sanavia Morán** - Por formar parte de mi vida y haberme dado una nueva a su lado, Rubén.
 - **Rocío Trincado Soriano** - Por su ayuda en la realización del desarrollo inicial del estudio estadístico.
 - **Álvaro Sánchez Ferro** - Modelo a seguir como amigo, médico e investigador.
 - A mi “**CoR**”, amigo e impulsor para terminar la Tesis.
 - **Fernando Sierra Hidalgo** - Neurólogo y estudioso de vocación. Siempre dispuesto a ayudarte con cualquier estudio estadístico.
 - **Ricardo Gordo Mañas** - “R mayor” y amigo del cual siempre se aprende algo nuevo.
 - **Gisela Risson Pino y Esther García González** - Sin su valoración otorrinolaringológica de los pacientes, no hubiera sido posible realizar este trabajo.
 - A mi Resi peque-peque **Cristina González Robles** - Por sus ganas de aprender y gran ayuda en la recopilación de los datos del estudio.
 - A mis “**Autonomeros**”, con quienes comencé el duro y bonito camino de la medicina.
 - **David Lora Pablos** - Por su valiosísima ayuda y prestación en la confección de los diferentes estudios estadísticos.
 - **Marina Pérez Granada** – Por su ayuda en la realización del resumen en lengua inglesa y ajuste gramatical en lengua española.
 - **Joaquín Jesús de Vergas Gutiérrez** - Por su inestimable implicación en el desarrollo del presente trabajo, supervisión técnica del área otorrinolaringológica y continua ayuda, sin la cual, no hubiera sido posible el desarrollo de este manuscrito.
 - **Jesús Hernández Gallego** - Por su entrega, dirección y su famoso orden en el más profundo caos. Siempre rodeado de alumnos con los que hacer los famosos TFGM. En definitiva, una persona todoterreno. Mi más profundo agradecimiento como maestro durante mis años de residencia y mentor en la confección del presente trabajo de investigación.
- ... y de forma global, mi mayor gratitud para cada uno de nuestros pacientes, sin los cuales, nuestro trabajo no sería posible y nuestro aprendizaje, incompleto.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

1.- ÍNDICE DE FIGURAS.....	XXI
2.- ÍNDICE DE TABLAS.....	XXV
3.- ABREVIATURAS	XXXI
4.- GLOSARIO	XXXVII
5.- RESUMEN / ABSTRACT.....	1
5.1.- RESUMEN	3
5.2.- ABSTRACT.....	7
6.- INTRODUCCIÓN	11
6.1.- Migraña: Concepto, epidemiología y criterios diagnósticos	13
6.1.1.- Migraña episódica y migraña crónica	15
6.2.- Disfunción tubárica: Concepto, epidemiología y diagnóstico	19
6.2.1.- Disfunción tubárica clínica	20
6.2.1.1.- <i>The Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire</i>	23
6.2.2.- Disfunción tubárica diagnóstica.....	25
6.2.2.1.- <i>Impedanciometría</i>	26
6.2.2.1.1.- Timpanometría: Concepto e interpretación.....	27
6.2.2.1.1.1.- Curvas de timpanometría: Interpretación de la curva de timpanometría	28
6.2.2.2.- <i>Otras pruebas complementarias en la valoración de la DT</i>	31
7.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO E HIPÓTESIS.....	33
7.1.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	35
7.2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO	35
8.- OBJETIVOS.....	37
8.1.- Objetivo Primario	39
8.2.- Objetivo Secundario	39
9.- MATERIAL Y MÉTODOS	41
9.1.- Cuestionario de 7 ítems de disfunción de la trompa de Eustaquio (Seven-Item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire (ETDQ-7)).....	43
9.1.1.- Diseño del estudio y variables analizadas.....	43

9.1.2.- Población de estudio y tamaño muestral	47
9.1.3.- Análisis estadístico	47
9.2.- Disfunción tubárica en pacientes con migraña episódica y migraña crónica	49
9.2.1.- Diseño del estudio y población a estudio	49
9.2.2.- Tamaño muestral.....	53
9.2.3.- Variables analizadas.....	54
9.2.4.- Análisis estadístico.....	57
9.3.- Contexto	59
9.4.- Aspectos éticos y legales.....	59
10.- RESULTADOS	61
10.1.- Traducción y adaptación del cuestionario “Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) a lengua española (ETDQ-7ve).	63
10.2.- Disfunción tubárica en pacientes con migraña episódica y migraña crónica	67
10.2.1.- Variables principales y variables socio-demográficas	67
10.2.2.- Variables asociadas a las escalas	74
10.2.3.- Variables descriptivas de la migraña	78
11.- DISCUSIÓN	81
11.1.- Traducción y adaptación del cuestionario “Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) a lengua española (ETDQ-7ve).	83
11.1.1.- Tamaño muestral.....	83
11.1.2.- Cuestionario de disfunción tubárica de Eustaquio de 7 ítems, versión española (ETDQ-7ve).....	83
11.2.- Disfunción tubárica en pacientes con migraña episódica y migraña crónica.....	89
11.2.1.- Tamaño muestral.....	89
11.2.2.- Características Socio-Demográficas	89
11.2.3.- Variables descriptivas de la migraña	95
11.2.4.- Variables asociadas a las escalas.	97
11.2.5.- Variables principales: DT clínica y DT diagnóstica	100
11.3.- Fortaleza y limitaciones del estudio.....	105
11.3.1.- Fortaleza del estudio	105

11.3.2.- Limitaciones del estudio	106
12.- RELEVANCIA CLÍNICA E IMPLICACIONES FUTURAS	111
13.- CONCLUSIONES	115
14.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119
15.- ANEXOS.....	135
Anexo 1.- INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	137
Anexo 2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO (Traducción y adaptación en lengua española del cuestionario ETDQ-7).	139
Anexo 3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO (Grupo casos - Pacientes con Migraña Episódica/Crónica).	141
Anexo 4.- HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (Grupo de controles – Pacientes sin migraña).	143
Anexo 5.- Cuestionario de estudio sobre disfunción tubárica y migraña y ETDQ-7ve.	147
Anexo 6.- Variables secundarias analizadas	149
Anexo 7.- Cuestionario MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale).....	150
Anexo 8.- Cuestionario EuroQol-5D (EQ-5D)	151
Anexo 9.- Headache Impact Test 6 items (HIT-6).....	153
Anexo 10.- Escala de ansiedad de Hamilton.....	154
Anexo 11.- Inventario de Depresión de Beck-II	156
Anexo 12.- Escala de somnolencia diurna de Epworth.....	160
Anexo 13.- DT clínica y diagnóstica en los controles y subgrupos de casos en relación a la edad.	161
Anexo 14.- Características socio-demográficas, clínicas y escalas utilizadas en relación a tipo de migraña.....	162
Anexo 15.- Características socio-demográficas, descriptivas y escalas utilizadas en relación a la presencia de DT clínica.	163
Anexo 16.- Subanálisis comparativo segregando el grupo de ME por días de cefalea/mes.	164

1.- ÍNDICE DE FIGURAS

1.- ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Migraña como enfermedad crónica	14
Figura 2. Anatomía del aparato auditivo.....	20
Figura 3. Esquema de funcionamiento de un impedanciómetro	28
Figura 4. Impedanciómetro	28
Figura 5. Curvas de timpanometría.....	30
Figura 6. Diagrama de flujo para la traducción del cuestionario ETDQ-7	46
Figura 7. Diagrama de flujo para el estudio de la DT en casos (ME y MC) y controles (sanos).....	52
Figura 8. Síntesis de los resultados en la valoración del ETDQ-7ve y timpanometría.....	65
Figura 9. Síntesis de los resultados en casos y controles y distribución de las variables principales (DT clínica/diagnóstica).	68
Figura 10. Diagramas de bosque. Comparación OR e IC (95%) en variables socio-demográficas.....	73
Figura 11. Diagramas de bosque. Comparación OR e IC (95%) en relación a puntuación obtenida en las diferentes escalas.	75
Figura 12. Columnas apiladas: Comparación puntuación MIDAS en cada subgrupo de estudio (ME Vs MC y DT clínica no Vs DT clínica sí).	76
Figura 13. Diagramas de bosque. Comparación OR e IC (95%) en relación a las variables descriptivas de la migraña.	79
Figura 14. Comparación de la curva ROC del ETDQ-7ve, con las obtenidas en los diferentes artículos expuestos previamente.	85

2.- ÍNDICE DE TABLAS

2.- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I.- Criterios ICHD-III de la IHS para el diagnóstico de migraña.....	13
Tabla II.- Criterios ICHD-III de la IHS para la Migraña Crónica (MC).....	15
Tabla III.- Comorbilidad y factores relacionados con la cronificación de la migraña (información tomada de diferentes artículos)	16
Tabla IV.- Síntomas y Técnicas diagnósticas en disfunción tubárica	21
Tabla V.- Factores de riesgo de la disfunción tubárica	22
Tabla VI.- The Seven-item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire.....	24
Tabla VII.- Criterios de inclusión y exclusión del grupo de controles (ausencia de DT).....	44
Tabla VIII.- Criterios de inclusión y exclusión del grupo de casos (DT crónica).....	45
Tabla IX.- Criterios de inclusión y exclusión en los grupos de sujetos con diagnóstico de ME, MC y grupo de controles.....	50
Tabla X.- Cuestionario de disfunción tubárica de 7 ítems, versión española (ETDQ-7ve)	63
Tabla XI.- Edad y valores de puntuación en el ETDQ-7 en los grupos de estudio.....	64
Tabla XII.- Diferencias por género entre los grupos de estudio	64
Tabla XIII.- Comparación resultados ETDQ-7ve y DT diagnóstica	65
Tabla XIV.- Variables estadísticas ETDQ-7ve para DT	66
Tabla XV.- Valores descriptivos básicos en cada grupo de estudio.....	67
Tabla XVI.- Distribución del tipo de migraña por género y edad.....	67
Tabla XVII.- Distribución de la DT clínica y DT diagnóstica en grupo de casos y controles.....	69
Tabla XVIII.- Relación entre DT clínica (criterios ORL) y DT diagnosticada en grupo de casos.....	70
Tabla XIX.- Distribución de la DT clínica y diagnóstica en grupo de ME y MC	70
Tabla XX.- Estimación de la magnitud del efecto de DT clínica relacionado por grupo de ME y MC ajustado a otras covariables (modelo de regresión logística).....	71
Tabla XXI.- Variables socio-demográficas en relación a tipo de migraña	72
Tabla XXII.- Escalas valoración migraña, de calidad de vida, de ánimo y somnolencia diurna en relación a la DT clínica	77
Tabla XXIII.- Variables descriptivas de la migraña en relación al tipo de migraña y presencia de DT clínica	80
Tabla XXIV.- Medias de las puntuaciones del cuestionario ETDQ-7 en diversos artículos	84

Tabla XXV.- Criterios relacionados con la variabilidad en los resultados estadísticos en los diferentes artículos de evaluación del ETDQ-7.	86
Tabla XXVI.- Comparación Cuestionario de disfunción tubárica de 7-ítems	88
Tabla XXVII.- Distribución de pacientes migrañosos en diferentes estudios en relación al tipo de migraña y género	90
Tabla XXVIII.- Distribución de pacientes migrañosos en diferentes estudios en relación con la edad	91
Tabla XXIX.- Distribución de pacientes migrañosos en diferentes estudios en relación al tipo de Migraña	95
Tabla XXX.- Características socio-demográficas de un muestreo de pacientes control (Browning y Gatehouse) comparado con nuestra muestra.	101

3.- ABREVIATURAS

3.- ABREVIATURAS

- **ABC:** Área Bajo la Curva
- **AEDA:** Asociación Española de Audiología
- **AINES:** Antiinflamatorios No Esteroideos
- **BDI-II:** Beck Depression Inventory - II
- **CAE:** Conducto Auditivo Externo
- **CGRP:** Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
- **cols.:** colaboradores
- **daPa:** decaPascal
- **dB:** Decibelio
- **DE:** Desviación estándar
- **DT:** Disfunción Tubárica
- **EQ-5D o EuroQol-5D:** Euro Quality of Life 5-Dimensions.
- **ETDQ-7:** Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire
- **ETDQ-7ve:** Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire versión española
- **HIT-6:** Headache Impact Test-6 items
- **HTA:** Hipertensión Arterial
- **HU12O:** Hospital Universitario 12 de Octubre
- **IC:** Intervalo de confianza
- **ICHD-III:** International Classification of Headache Disorders -III
- **IHS:** International Headache Society
- **IMD:** Índice de Masa Corporal
- **IQR:** Rango intercuartílico
- **MC:** Migraña crónica
- **ME:** Migraña episódica
- **MIDAS:** Migraine Disability Assessment Scale
- **n.s.:** no significativo

- **OR:** Odds ratio o razón de ventajas
- **ORL:** Otorrinolaringólogo, otorrinolaringología u otorrinolaringológica
- **p.e.:** por ejemplo
- **PEq5:** Test de cámara de presión tras 5 degluciones seguidas.
- **POM:** Presión Oído Medio
- **RM:** Resonancia Magnética
- **ROC:** Receiver Operating Characteristic
- **SAHS:** Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño
- **Síndr.:** Síndrome
- **TC:** Tomografía Computarizada
- **TE:** Trompa de Eustaquio
- **Vs:** Versus

4.- GLOSARIO

4.- GLOSARIO

- **Acúfeno o tinnitus:** Percepción de un sonido que no corresponde a una fuente sonora externa al paciente.
- **Alodinia:** Percepción de dolor ante estímulos que no deberían provocarlo en situación de normalidad.
- **Audiometría:** Parte de la audiológica que estudia la medida de la audición, tanto en umbrales liminales, como a través del campo auditivo.
- **Autofonía:** Síntoma referido por el paciente, consistente en la resonancia de su propia voz.
- **Comorbilidad:** Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.
- **Compliance o compliancia timpanométrica:** Se define como la movilidad o elasticidad del sistema timpanoosicular, haciendo referencia a la facilidad de transmisión del sonido a través de éste. Corresponde con el inverso de la impedancia. La unidad de medida es el cm^3 o ml.
- **Escala psicométrica:** Escala destinada a medir variables psicométricas.
- **Escala tipo Likert:** Escala de nivel ordinal, que se caracteriza por ubicar una serie de frases seleccionadas en una escala con grados de acuerdo/desacuerdo.
- **Fibroscopia nasal o nasofibroscopia:** Consiste en la exploración endoscópica mediante fibra óptica flexible, conectada a una fuente de luz y habitualmente a una cámara, vídeo y monitor, que permite la exploración de la cavidad nasal y cavum, para estudiar su anatomía.
- **Hipoacusia:** Reducción de la capacidad auditiva, en mayor o menor grado.
- **Impedancia (acústica):** Fuerza o resistencia que opone el conjunto timpano-osicular a la progresión de la onda sonora en el oído medio.
- **Impedanciómetro:** Aparato destinado a la medición de la impedanciometría.
- **Impedanciometría:** Conjunto de exploraciones destinadas a la medición de la impedancia del oído medio.

- **Índice de Masa Corporal:** Parámetro numérico que representa una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo. Se calcula mediante la división entre la masa (en kilogramos) en el numerador y el cuadrado de la talla (en metros) en el denominador.
- **Morfometría:** El estudio de la covariación de la forma en relación a factores subyacentes.
- **Muestra de conveniencia:** Técnica de muestreo no aleatorizado, utilizada para crear muestras de acuerdo a la facilidad de acceso, en un intervalo de tiempo dado. Se suele utilizar en situaciones en las que hay grandes poblaciones para ser evaluadas, y cada elemento de la población a estudio podría ser un participante elegible para ser parte de la muestra, por no haber importantes criterios de exclusión.
- **Otalgia:** Dolor de oído de cualquier índole.
- **Otoscopia:** Procedimiento que consiste en la visualización del conducto auditivo externo y de la membrana timpánica, por lo general con ayuda de un otoscopio.
- **Patuloso:** Adjetivo utilizado como sinónimo de distendido, separado o abierto.
- **Psicometría:** Disciplina metodológica, dentro del área de la psicología, cuya tarea fundamental es la medición o cuantificación de las variables psicológicas con todas las implicaciones que ello conlleva, tanto teóricas como prácticas.
- **Timpanometría:** Prueba auditiva complementaria, en la que se miden las variaciones de distensibilidad del sistema timpano-osicular (compliance), cuando está sometido a distintas presiones en el conducto auditivo externo.
- **Timpanostomía:** Procedimiento quirúrgico consistente en la realización de una pequeña incisión en el tímpano, para mejorar la ventilación del oído medio o drenar fluidos. En numerosas ocasiones se introduce un tubo de timpanostomía para mantener la comunicación entre el oído externo y medio.

**... todo comienza con una
observación.**

5.- RESUMEN / ABSTRACT

5.1.- RESUMEN

Introducción

La migraña es una enfermedad neurológica prevalente, recurrente y potencialmente discapacitante en su forma crónica. Numerosas comorbilidades han sido descritas como factores de riesgo para su cronificación.

Hipótesis del trabajo

El estudio sistematizado de la disfunción tubárica (DT) en los pacientes con migraña episódica (ME) o crónica (MC), podría suponer una nueva comorbilidad a tener en cuenta en su desarrollo, al menos en parte.

Objetivos

Traducir y adaptar en lengua española el cuestionario “Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7), para el cribado de la DT en países hispanohablantes.

Describir en nuestra muestra el grado de asociación encontrado entre la DT y los pacientes con diagnóstico de ME y MC frente a un grupo de controles no migrañosos.

Material y Métodos

En primer lugar, se realizó una adaptación en lengua española del cuestionario ETDQ-7, denominado ETDQ-7ve, mediante el método de traducción directa. Posteriormente, fue realizada una comparación de los valores estadísticos del mismo (sensibilidad, especificidad y valores predictivos entre otros), con el original en lengua inglesa. Para ello se utilizó un grupo de casos [sujetos con DT diagnosticada por otorrinolaringología] (n 18) y un grupo de controles [sujetos sin DT] (n 18), cuya evaluación fue llevada a cabo manteniendo el anonimato del grupo al cual pertenecían. El *gold estándar* para el diagnóstico de DT fue la timpanometría.

En segundo lugar, se diseñó un estudio de casos y controles, en el cual el grupo de casos (n 102) estaba conformado por pacientes diagnosticados de ME (n 58) y MC (n 44) que acudieron a la consulta

monográfica de Cefaleas del Hospital Universitario “12 de Octubre”, durante los 3 meses que duró el periodo de reclutamiento. El grupo de controles (n 73), conformado por sujetos sin migraña, fue reclutado de entre los acompañantes de los pacientes que se encontraban en la sala de espera, en el mismo periodo de tiempo que los casos, pareados por edad y género al grupo de casos. Ambos grupos debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión y aceptar el consentimiento informado por escrito. Las variables principales a estudio fueron la presencia de DT clínica, valorada mediante criterios otorrinolaringológicos (en el grupo de casos) y cuestionario ETDQ-7ve (en el grupo de controles), y la DT diagnóstica, valorada mediante timpanometría.

Resultados

Los análisis estadísticos resultantes de la adaptación del cuestionario ETDQ-7ve, mostraron una sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos del 100% para el diagnóstico de DT.

Los resultados del estudio de DT mostraron la presencia de 2 sujetos con DT clínica y diagnóstica en el grupo de controles (2,74%), frente a 27 pacientes (20,47%) con DT clínica en el grupo de casos ($p < 0,001$), entre los cuales, únicamente pudo confirmarse la DT diagnóstica en 7 de ellos (6,86%) ($p > 0,05$).

La magnitud de la asociación (OR) entre la DT clínica con los sujetos con MC y ME fue de 1,983 (IC 95%. 0,814 – 4,829) y p-valor de 0,1317. Al ajustar por el número de ataques incapacitantes/mes, edad y género, la presencia de DT clínica mostró una asociación favorecedora hacia una MC, con un OR de 3,245 (IC 95%. 1,080 – 9,749), con p-valor de 0,036. Esta asociación también se mantuvo ajustando los valores por otras variables.

Los pacientes migrañosos que presentaron DT clínica mostraron peores valores en el cuestionario MIDAS (54 puntos [35,50 – 72,00]), mayor grado de ansiedad según la escala de Hamilton (23 puntos [19,00 – 31,00]) y mayor duración de los episodios de migraña (48 horas [24,00 – 72,00]), frente a los que no presentaban criterios de DT clínica (MIDAS, 33 puntos [19,00 – 56,00]; Hamilton, 17 puntos [10,00 – 24,00] y duración de los episodios de migraña, 36 horas [24,00 – 48,00]).

Discusión

Los excelentes parámetros estadísticos resultantes del análisis del cuestionario ETDQ-7ve, muestran su utilidad para el diagnóstico de DT clínica.

A pesar del reducido tamaño muestral, los resultados descriptivos, tanto socio-demográficos como asociados a las escalas, revelan una gran similitud con lo publicado en la literatura médica, de tal forma que los datos extraídos del estudio, nos permiten aproximarlos a la población.

A tenor de los resultados, la DT clínica se asocia con mayor frecuencia a pacientes con ME o MC frente a sujetos sanos y a su vez, se encuentra más representada en el grupo de MC.

Al no tratarse de un estudio longitudinal prospectivo, en el cual se hubieran seguido a los pacientes a lo largo de los años, se desconoce si la DT clínica podría ser utilizada como un marcador de riesgo o de progresión de una entidad a otra, en algunos casos, o por el contrario, si ésta es consecuencia de la propia migraña, lo cual parece menos probable.

Conclusión

En este trabajo, se presenta por primera vez la DT clínica como una comorbilidad independiente asociada a los pacientes con ME y MC, estando más representada en este último grupo. El cuestionario ETDQ-7ve, es una herramienta útil para el diagnóstico de la DT clínica en lengua española.

Palabras clave: Disfunción tubárica, Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire, ETDQ-7, ETDQ7-ve, cuestionario, traducción, adaptación, migraña crónica, migraña episódica, comorbilidad, MIDAS, alodinia cutánea.

5.2.- ABSTRACT

Background

Migraine is a common and potentially disabling neurological disease. Numerous comorbidities have been described as risk factors for its chronification.

Hypothesis

Systematized study of Eustachian tube dysfunction (EDT) in patients with episodic (EM) or chronic (CM) migraine, could suppose a new comorbidity to take into account in its development.

Objective

To translate and to adapt into Spanish language, the "Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire" (ETDQ-7), to the screening of ETD in Spanish-speaking countries.

To describe, the degree of association found between ETD and patients with episodic / chronic migraine in our sample, versus a group of control subjects.

Material and methods

Firstly, an adaptation of the ETDQ-7 questionnaire, called ETDQ-7ve, was translated into Spanish language, using the direct translation method. Subsequently, we compared the statistical values of the new translated questionnaire (sensitivity, specificity, and predictive values, among others), with the original ones in English language. The group of cases (n 18), was formed with patients with ETD diagnosed by an otorhinolaryngologist. The controls group (n 18), was created with healthy subjects. Both groups were evaluated maintaining the anonymity of the group to which they belonged.

Secondly, a case-control study was designed, in which the group of cases (n 102) consisted of patients diagnosed with EM (n 58) and CM (n 44) who attended to the headache consultation of University Hospital "12 de Octubre", during the 3 months that lasted the recruitment period. The control group (n 73) consisting of subjects without migraine, was recruited from among the patients' companions, in the same period of time, matched by age and gender to the group of cases. Both groups

had to meet the inclusion and exclusion criteria, and accept written informed consent. The main variables studied were the presence of clinical ETD, assessed via otorhinolaryngological criteria (in the cases group) and questionnaire ETDQ-7ve (in the controls group), and diagnostic ETD, assessed by tympanometry.

Results

Statistical analysis of the adaptation of the ETDQ-7ve questionnaire showed a sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of 100% for clinical ETD.

The results of the ETD study showed the presence of 2 subjects with clinical and diagnostic ETD in the controls group (2.74%), compared to 27 patients (20.47%) with clinical ETD in the case group ($p < 0.001$), among whom the diagnostic ETD could only be confirmed in 7 of them (6.86%) ($p > 0.05$).

The magnitude of the association (OR), between the clinical ETD with the CM and EM subjects resulted in 1.983 (95% CI, 0.814 - 4.829) and p-value of 0.1317. When adjusting for the number of disabling attacks/month, age and genre, the presence of clinical ETD showed a positive association with CM, with an OR of 3.245 (95% CI, 1.080 - 9.749), with a p-value of 0.036. This association also kept adjusting by other variables.

Migraine patients who presented clinical ETD, showed worse values in the MIDAS questionnaire (54 points [35.50 - 72.00]), higher degree of anxiety according to the Hamilton scale (23 points [19.00 - 31.00]) and longer duration of migraine episodes (48 hours [24.00 - 72.00]), compared to those without clinical ETD criteria (MIDAS, 33 points [19.00 - 56.00]; Hamilton, 17 points [10.00 - 24.00] and duration of migraine episodes, 36 hours [24.00 - 48.00]).

Discussion

The excellent statistical parameters resulting from the analysis of the ETDQ-7ve questionnaire, shows its usefulness for the clinical ETD diagnosis.

Despite the small sample size, its descriptive results, both socio-demographic and associated with the scales, reveal a great similarity with what has been published in the medical literature, in such a way that the data extracted from the study allow us to approximate them to the population.

According to the results, clinical ETD is more frequently associated with patients with EM or CM compared to healthy subjects, and in turn, is more represented in the CM group.

As this is not a prospective longitudinal study, in which patients would have been followed over the years, it is unknown whether clinical ETD could be used as a risk or progression marker from one entity to another or, on the contrary, if this is a consequence of the migraine itself.

Conclusion

In this work, clinical ETD is presented for the first time as an independent comorbidity associated to patients with EM and CM, being more represented in the latter group. The ETDQ-7ve questionnaire is a useful tool for the diagnosis of clinical ETD in Spanish language.

Key words: Eustachian tube dysfunction, Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire, ETDQ-7, ETDQ7-ve, questionnaire, translation, adaptation, chronic migraine, episodic migraine, comorbidity, MIDAS, cutaneous allodynia.

6.- INTRODUCCIÓN

6.- INTRODUCCIÓN

6.1.- Migraña: Concepto, epidemiología y criterios diagnósticos

La *migraña* es una enfermedad que se caracteriza por episodios recurrentes de dolor de cabeza de intensidad moderada/elevada, cuyos aspectos clínicos han sido definidos por la International Headache Society (IHS) [tabla I, International Classification of Headache Disorders 3ª edición (ICHD-III)] [1]. Presenta una alta prevalencia y un importante impacto en la calidad de vida de las personas afectas [2, 3], no obstante, su pronóstico es altamente variable entre unos individuos y otros [4]. En España afecta a un importante número de personas, estimándose que entre un 12-16% de la población general padece este trastorno, en especial, el género femenino [5–8].

Tabla I.- Criterios ICHD-III de la IHS para el diagnóstico de migraña [1]

- A. Al menos 5 ataques que cumplan los criterios B-D
- B. Dolor de cabeza de duración entre 4 y 72 horas (sin tratamiento o con tratamiento insatisfactorio).
- C. La cefalea presenta al menos 2 de las siguientes 4 características:
 - 1. Localización unilateral
 - 2. Calidad pulsátil
 - 3. Intensidad moderada a elevada
 - 4. Agravado por actividad física (caminar o subir escaleras)
- D. Durante la cefalea se asocian al menos 1 de los 2 siguientes:
 - 1. Náuseas y/o vómitos
 - 2. Fotofobia y/o fonofobia
- E. No encuadrable dentro de ningún otro diagnóstico según la clasificación ICHD-III

ICHD-III: International Classification of Headache Disorders 3ª edición; IHS: International Headache Society.

En la última década, el enfoque de la migraña se ha ido modificando desde su visión clásica como una enfermedad crónica con agudizaciones, hacia una enfermedad posiblemente progresiva (figura 1), al menos en algunos pacientes [9–11], en la que aparte de aumentar el número de días de cefalea al mes, parece asociarse a alteraciones anatómicas en diferentes estructuras encefálicas [12], como son a nivel de la sustancia blanca cerebral [13–15], en la sustancia gris periacueductal [11, 16],

diferentes áreas de la corteza cerebral medidas mediante Resonancia Magnética (RM) [17], o incluso cambios en la conectividad de las vías del dolor [18, 19]. Sería de esta manera, como se desarrollaría una sensibilización central [20] y consecuentemente la reconocida alodinia cutánea [19, 21], la cual a nivel trigeminal vendría producida por una reducción del umbral de activación a nivel del núcleo espinal del trigémino y núcleos talámicos posteriores [22]. Aparte de dicha modificación del procesamiento de la información a nivel somatosensorial, tenemos otros ejemplos a diferentes niveles sensitivos, como son el visual, auditivo y olfatorio, cursando clínicamente en forma de fotofobia, sonofobia y osmofobia [23].

En el año 2010, se publicó en *Cephalalgia* el ensayo clínico que introdujo la Onabotulinumtoxina tipo A como terapia preventiva para la MC [24]. Sería posteriormente, cuando otros grupos de investigación, propondrían dicha molécula como un modulador de la transmisión de vías del dolor, capaz de reducir la sensibilización central de una forma directa [25].

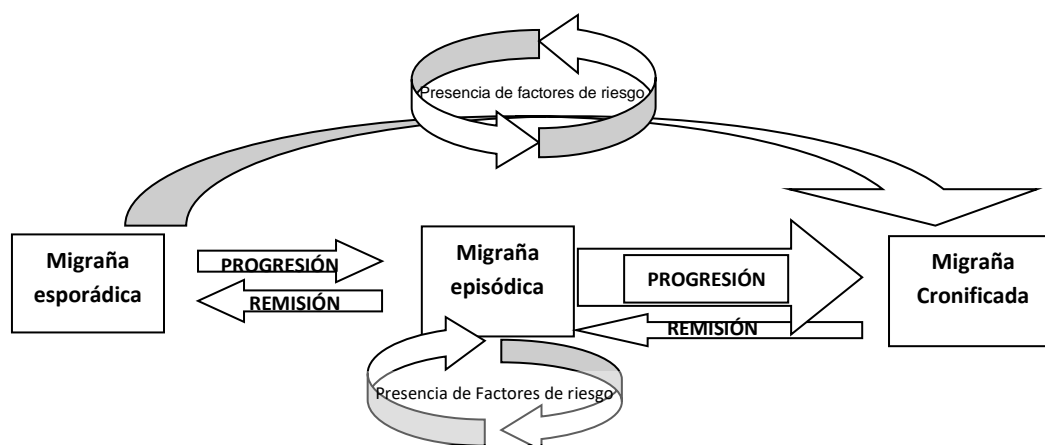


Figura 1. Migraña como enfermedad crónica.

Esta progresión clínica de la migraña, hacia entidades clínicamente definidas (migraña episódica (ME) o migraña crónica (MC)), repercute aún más en la calidad de vida e incrementa los costes socio-sanitarios de los pacientes [5, 6, 26–32].

Aunque en la mayoría de sujetos migrañosos no se produce una clara progresión clínica [33], los estudios se centran en la identificación de los factores que pueden favorecer la misma [4, 34–36].

Según diferentes trabajos, se ha demostrado una tasa de progresión anual de ME a MC, del 2,5% [37] y 3% [32].

6.1.1.- Migraña episódica y migraña crónica

Se define la MC como aquella cefalea que acontece en al menos 15 días al mes durante 3 meses, de los cuales en un mínimo de 8 días al mes, presenta un perfil migrañoso (tabla II) [1]. Por el contrario, si el número de días por mes es menor, hablaremos de ME [38]. Dentro de esta última, la frecuencia puede ser muy variable [26], por lo que si acontece en menos 4 días de migraña al mes, hablaremos de ME infrecuente o de baja frecuencia; de 5 a 8 días de migraña al mes, ME frecuente o frecuencia media; y de 9 a 14 días de migraña al mes, ME de alta frecuencia. Esta división en mayor o menor de 15 días al mes, como diferenciador de ME y MC, se ha visto reafirmada en un estudio realizado en 2015 por Schwedt, Chong y colaboradores (cols.) [17], en el cual mediante RM craneal se comparaban diferentes medidas en áreas cerebrales, como la temporal anterior y superior, corteza entorrinal y la corteza orbitofrontal medial, en 3 grupos de sujetos (pacientes con MC, ME y controles), evidenciando diferencias significativas en la morfometría de dichas áreas entre los grupos a estudio.

Tabla II.- Criterios ICHD-III de la IHS para la Migraña Crónica (MC) [1]

- A) Cefalea (de tensión y/o migrañosa) durante al menos 15 días al mes durante al menos 3 meses, que cumplan los criterios B-C.
- B) Que ocurra en un paciente que haya presentado al menos 5 episodios que cumplan los criterios B-D de la clasificación de migraña sin aura (ver tabla I, apartado B).
- C) Durante 8 días o más al mes en los últimos 3 meses, que cumplan los criterios 1 y/o 2:
1. Cefalea con criterios de migraña (ver tabla I, apartado C y D)
 2. Alivio de la cefalea con triptanes o ergóticos
- D) No encuadrable dentro de ningún otro diagnóstico según la clasificación ICHD-III

ICHD-III: International classification of headache disorders 3ª edición; IHS: International Headache Society

La prevalencia de ME y MC según diferentes estudios, se estima en el 12% para la ME [39] y entre el 1,4 y 2,2% para la MC [29, 40, 41] en la población general, sin una clara influencia por país de procedencia. Sin embargo, en algunos estudios de finales del siglo XX parece observarse un aumento en la incidencia de la MC, preferentemente en género femenino en edad reproductiva [42, 43]. Como se dijo previamente, esta cronificación merma de una manera sustancial la productividad laboral y la calidad de vida de los pacientes que la padecen [27, 44], lo cual conlleva elevados costes socio-sanitarios [28, 30, 31, 37, 38, 45]. Los factores que influyen en su mala evolución, no son claros ni unívocos. Como se muestra en la tabla III, se pueden clasificar en “no modificables” y “potencialmente modificables”, siendo el género femenino [43, 46–49] y los cuadros afectivos [43, 50–57], los más frecuentemente asociados. No obstante, aún quedan otros factores por dilucidar que también podrían promover esta mala evolución, aunque como hemos comentado, por sí solo no hay ninguno que sea capaz de pronosticar fehacientemente la situación clínica futura de estos pacientes.

Tabla III.- Comorbilidad y factores relacionados con la cronificación de la migraña (información tomada de diferentes artículos) [28, 32, 53–55, 58–62, 62, 63, 34, 64–73, 37, 46–50, 52]

<u>No modificables</u>	<u>Modificables</u>
Edad	Trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad ...)
Intensidad grave de ME previa	Elevada frecuencia de crisis
Género femenino	Factores de riesgo vascular (HTA, hipercolesterolemia, obesidad)
Raza blanca	Abuso de medicación (analgésicos, ergóticos y/o triptanes)
Factores genéticos: CACNA1A, ATP1A2, Notch3, entre otros.	Rinitis crónica [77]
Nivel educacional/socioeconómico bajo	Broncopatía crónica y asma
Traumatismo/s craneal/es	Trastornos del sueño (Insomnio, SAHS)
Dolor crónico en área no craneal	Medicación hormonal
Alodinia cutánea * [74–76]	Abuso de sustancias (alcohol, cafeína, tabaco)

ME: Migraña Episódica; HTA: Hipertensión Arterial; SAHS: Síndrome Apnea Hipopnea del Sueño.

* Alodinia cutánea: Factor de riesgo para cronificación de la migraña, probablemente no modificable.

El estudio sistematizado de las diferentes comorbilidades de las enfermedades crónicas, se comenzó a promulgar a mediados del siglo XX, gracias a Alvan Feinstein, quien publicó en 1970, en la revista *Journal of Chronic Diseases*, el artículo “The Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease” [78]. En dicho manuscrito se introdujo el término de *comorbilidad*, donde se definiría como la coexistencia de dos o más enfermedades o situaciones patológicas, en un mismo individuo, que generalmente se encuentran relacionadas. Cuarto de siglo más tarde, en 1994, Lipton y Silberstein realizaron un artículo en el que justificaban la importancia del estudio de la comorbilidad en la migraña, titulado *Why study the comorbidity of migraine?* [79]. Este trabajo remarcaba la importancia del estudio de los factores de comorbilidad en la migraña, como método de ayuda para el conocimiento de su fisiopatogenia y para el desarrollo de diferentes tratamientos dirigidos, siendo así un punto de partida para otros artículos orientados a dicho propósito [34, 35, 51, 80].

En esta misma línea, pero en dirección inversa, se han publicado diferentes trabajos dirigidos hacia la búsqueda de factores predictores de remisión de MC a ME. Es destacable el artículo que Manack y Buse publicaron en 2011 en la revista *Neurology* [81], cuya metodología consistía en un estudio longitudinal a 2 años, en el cual seguían evolutivamente a los pacientes diagnosticados de MC a través de diferentes variables socio-demográficas (edad, género, IMC, raza etc.) y descriptivas de la migraña (escala MIDAS, días de cefalea/mes, estado anímico o alodinia entre otros), encontrando una tasa de remisión de MC a ME u otro tipo de cefalea, del 26%. Tras la realización de un análisis multivariante, se evidenció una asociación de dicha remisión con una menor frecuencia de días de cefalea/mes y la ausencia de alodinia en cuero cabelludo.

Desde los primeros artículos en el año 1999, basados en diferentes modelos animales, en los cuales se introducía la alodinia cutánea como un síntoma más de la migraña [82], se han publicado numerosos trabajos en busca de la fisiopatogenia de la misma y en su estudio como factor pronóstico. En diversas publicaciones, se ha encontrado que la presencia de alodinia cutánea es un factor asociado a: peor respuesta terapéutica en la fase aguda de la migraña,

mayor frecuencia e intensidad de los ataques y sintomatología ansioso-depresiva [76]. Por otro lado, en un estudio publicado en 2008 por Bigal y cols., se describía una mayor prevalencia de alodinia cutánea entre los pacientes con MC, frente a los de ME, resultando en un 68,3% y un 63,2% respectivamente ($p < 0,01$) [75]. Dicha prevalencia aumentaba hasta un 92,5% (grupo de MC) y 81,3% (grupo de ME) ($p 0,03$) en un artículo con bajo tamaño muestral (80 sujetos con MC y 80 con ME), publicado en 2017 por Benatto y cols. [74], ratificando con ello la asociación entre MC y alodinia cutánea. La medición de la misma se realizó en ambos casos, mediante el *Allodynia Symptom Checklist* de 12 ítems (ASC-12) [83, 84], un cuestionario validado para su valoración.

6.2.- Disfunción tubárica: Concepto, epidemiología y diagnóstico

La *disfunción tubárica* (DT), consiste en una malfunción de la Trompa de Eustaquio (TE), produciendo con ello una mala compensación de presiones entre el oído medio y el exterior [85]. Es una entidad con una elevada frecuencia de presentación en el entorno otorrinolaringológico (ORL), pudiendo ser aguda, como respuesta a procesos puntuales, como son los alérgicos o infecciosos; o crónica, esta última, asociada a la persistencia de los procesos expuestos previamente u otras patologías estructurales o anatómicas de área ORL. Según dos artículos referenciados en la literatura, la prevalencia de DT crónica se estima en un 0,9% (0,6-1,2%), sobre una muestra de 2208 participantes en población inglesa [86] y un 5% en un reciente artículo en población brasileña [87].

La TE es un conducto osteo-fibro-cartilaginoso (figura 2), que se extiende desde el oído medio hasta la rinofaringe. Mide aproximadamente de 3,5 a 4 cm, siendo más pequeña y horizontalizada en niños [88, 89]. Su apertura se realiza gracias al músculo tensor del velo del paladar. Entre el ostium nasofaríngeo de la TE y la inserción del tensor de velo del paladar, existe un tejido graso, denominado de *Ostmann*, cuya principal función es el cierre de la trompa en reposo. Existen otras estructuras, tanto vasculares (plexo venoso pterigoideo), como linfoides (adenoides), cuya alteración podría provocar una malfunción de la misma [90].

El objetivo principal de la TE es la ventilación del oído medio, adecuando sus presiones a la atmosférica. Para ello, debe abrirse o cerrarse de forma dinámica en relación a circunstancias del propio sujeto (deglución, maniobras de Valsalva etc.), o del entorno (regulación barométrica según altitud, submarinismo etc.) [85, 91]. En caso de disfunción, la membrana timpánica no transmitirá adecuadamente las ondas sonoras hacia el resto de estructuras del oído medio, originando una serie de síntomas otológicos bien definidos (tabla IV), que se conocen como *DT clínica* y que nos permiten orientar el diagnóstico, para la realización de pruebas complementarias que nos guíen hacia una *DT diagnóstica*.

La TE, aparte de igualar las presiones entre el oído medio y el entorno, ayuda a drenar las secreciones del oído medio y lo protege ante infecciones y reflujo del contenido nasofaríngeo. En condiciones fisiológicas, la TE se abre durante la deglución y el bostezo [92].

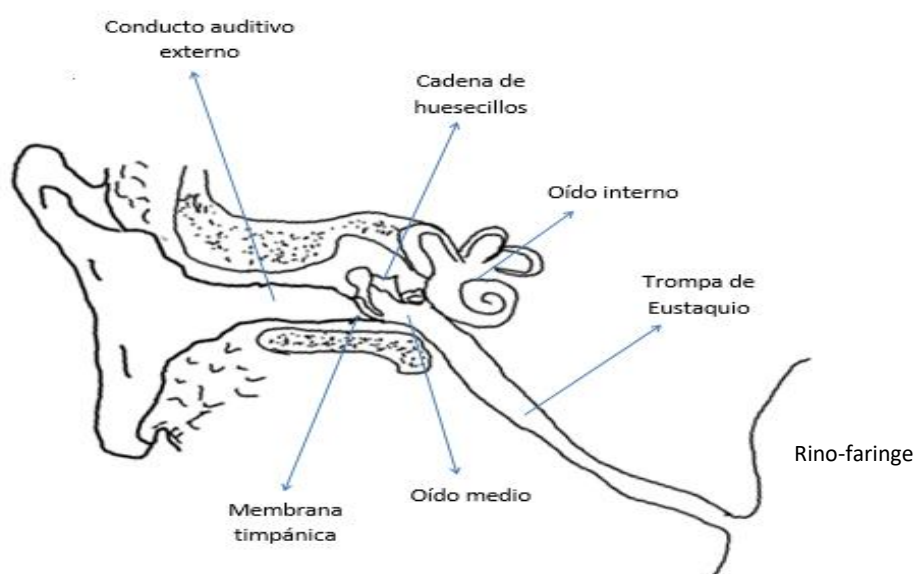


Figura 2. Anatomía del aparato auditivo (Autor del dibujo - Jaime Herreros Rodríguez).

6.2.1.- Disfunción tubárica clínica

Su sintomatología puede manifestarse de diversas formas, variando de unos pacientes a otros, e incluso dentro del mismo paciente en diferentes momentos. En la tabla IV, se muestran los síntomas asociados con la DT clínica (columna de la izquierda), entre los cuales, la sensación de taponamiento auditivo y la autofonía, son los más específicos [86, 93]. Estos síntomas descritos, no son exclusivos de la DT, pudiendo aparecer en diversas patologías óticas que no cursen con DT (inflamatorias, inmunoalérgicas, infecciosas etc.), para lo cual, una buena anamnesis, exploración ORL y estudio complementario, son cruciales.

Tabla IV.- Síntomas y Técnicas diagnósticas en disfunción tubárica [86, 93]

SINTOMAS DE DT	ESTUDIO COMPLEMENTARIO EN LA DT
Autofonía*	Otoscopia
Sensación de taponamiento o plenitud ótica*	Timpanometría
Hipoacusia o audición amortiguada	Nasofibroscopia
Otalgia	Tubomanometría y sonotubomanometría
Acúfenos o zumbidos	Audiometría
Mala adaptación ótica a los cambios de presión ambientales	Test de Inflation-Deflation
	Test de cámara de presión, tras 5 degluciones (PEq5)
	Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética

DT: Disfunción Tubárica

* Síntoma más específicos (según criterios ORL) [86, 93].

Cualquier proceso que altere el normal funcionamiento de la TE, esto es, una reducción o incremento en su calibre a lo largo de su anatomía, va a producir una alteración en el control de la presión en el oído medio. En el caso de que la incompetencia valvular produjera una obstrucción e imposibilidad para la apertura de la misma, se generaría una reabsorción del aire acumulado [94, 95], con la consecuente presión negativa, retracción timpánica secundaria y resto de sintomatología descrita en la tabla IV, denominándose *DT obstructiva*. Por el contrario, si el motivo de malfunción tubárica fuera una imposibilidad en el cierre de la misma, se clasificaría como *DT patulosa* (distendida) [96]. En el presente trabajo, nos vamos a referir únicamente a la DT obstructiva.

En la tabla V, se muestran los diferentes factores de riesgo asociado a su disfunción, entre los cuales los más frecuentes son las entidades infecciosas de vía respiratoria superior, como pueden ser el catarro común; y los fenómenos alérgicos, como la rinitis, los cuales suelen estar relacionados con las formas episódicas de DT. Las formas crónicas de DT suelen asociarse más frecuentemente con etiologías estructurales o ciertas enfermedades crónicas. Si el factor predisponente de la DT sigue presente, ésta puede cronificarse [97].

Tabla V.- Factores de riesgo de la disfunción tubárica [85, 98]

Alteraciones estructurales locales	<p>Malformaciones congénitas de área otorrinolaringológica (p.e. Síndr. de Down, Turner, Crouzon, Apert, Treacher-Collins o paladar hendido)</p> <p>Traumatismo facial que afecta a área otorrinolaringológica.</p> <p>Neoplasia/hipertrofia adenoidea en región rinofaríngea (p.e. tumor de cavum o hipertrofia adenoides)</p> <p>Desviación del tabique nasal</p> <p>Radioterapia en región nasofaríngea</p> <p>Intubación nasotraqueal y sonda nasogástrica</p>
Procesos inflamatorios locales	<p>Rinitis aguda o crónica (alérgica [99] o inflamatoria (p.e. Enfermedad Wegener etc..))</p> <p>Infecciones crónicas del tracto respiratorio superior [100]</p> <p>Resfriado común y otras enfermedades infecciosas de las vías respiratorias altas</p>
Mala movilización de secreciones nasales	<p>Taponamiento nasal</p> <p>Síndrome de cilio inmóvil</p>
Fenómenos físicos	<p>Maniobras de valsalva de repetición o barotrauma [85, 91]</p>
Otros procesos que no han podido ser comprobados consistentemente en estudios clínicos	<p>Alergia</p> <p>Roncopatía y SAHS</p> <p>Reflujo gastroesofágico y laringo-faríngeo [101]</p> <p>Exposición a humo de tabaco [100, 102]</p>

Síndr: Síndrome; SAHS: Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño. p.e.: por ejemplo.

6.2.1.1.- *The Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire*

McCoul y cols. realizaron en 2012 un autocuestionario validado en lengua inglesa, para despistaje clínico de la DT, al cual denominaron “The Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) (tabla VI) [93]. Dicho cuestionario, consistía en 7 preguntas orientadas hacia la clínica de DT, a cada una de las cuales se le asignaba una puntuación lineal de 1 a 7. Dicha puntuación estaba asociada a una escala psicométrica según el grado de afectación clínica en cada ítem, referido al mes previo, siendo 1 la ausencia y 7 el máximo de intensidad (cuestionario tipo Likert) [103]. La puntuación mínima del cuestionario es de 7 puntos (ausencia total de datos que orienten hacia una DT clínica), con un máximo de 49.

En el artículo, el análisis de curva ROC (Receiver Operating Characteristic) apoyó la validez discriminante de dicho cuestionario para el diagnóstico de DT, presentando una sensibilidad y especificidad en su diagnóstico del 100% para valores $\geq 14,5$ puntos [93].

Desde el artículo original por McCoul y cols., el ETDQ-7 ha sido reevaluado tanto en otros trabajos en lengua inglesa [104], como a través de adaptaciones y validaciones en diversos idiomas, como son el alemán [105], el holandés [106], el japonés [107], y durante el año 2018, en español [108]. En referidos estudios, los resultados mostraron cifras estadísticas con cierta disparidad, desde valores muy similares a los obtenidos en el trabajo original de McCoul (sensibilidad del 91-100% [93, 105], especificidad del 95-100% [93, 105] y Área Bajo la Curva (ABC) 0,95-1 (95% IC 0,87-1)) [93, 106], a otros de inferior valor estadístico (sensibilidad 54%, especificidad 78% y ABC de 0,68 (95% IC 0,53-0,83))[109].

Tabla VI.- The Seven-item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire.

Over the past 1 month, how much has each of the following been a problem for you?	No Problem		Moderate Problem			Severe Problem	
1. Pressure in the ears?	1	2	3	4	5	6	7
2. Pain in the ears?	1	2	3	4	5	6	7
3. A feeling that your ears are clogged or “under water”?	1	2	3	4	5	6	7
4. Ear symptoms when you have a cold or sinusitis?	1	2	3	4	5	6	7
5. Crackling or popping sounds in the ears?	1	2	3	4	5	6	7
6. Ringing in the ears	1	2	3	4	5	6	7
7. A feeling that your hearing is muffled?	1	2	3	4	5	6	7

Tomada de McCoul y cols., 2012 [93].

6.2.2.- Disfunción tubárica diagnóstica

La evaluación de la TE es compleja. Dicha complejidad, deriva por una parte en la dificultad de acceso a la misma, y por otra, en qué para poder medir su funcionalidad, es fácil la interferencia con su normal funcionamiento. Debido a este problema, no existe en la actualidad una técnica que mida su función de forma precisa, directa y completamente fiable [110]. Es por ello, que se ha tenido que recurrir a diferentes pruebas indirectas para su valoración (tabla IV, columna de la derecha). La otoscopia, nasofibroscopia y TC o RM son algunas de las técnicas complementarias utilizadas para el estudio etiológico de la DT [96], como puede ser en el caso de los síndromes malformativos cráneo-faciales, hipertrofia adenoidea y lesiones tumorales de nasofaringe, entre otras.

En ocasiones, es necesario combinar estas pruebas complementarias, para confirmar el diagnóstico de algunas causas de DT secundaria. De cualquier manera, al ser un proceso dinámico, la DT puede ser transitoria, fluctuante, progresiva, asimétrica e incluso unilateral. Es importante reseñar, cómo en fases incipientes de la DT puede existir únicamente sintomatología asociada, sin ningún correlato en las pruebas complementarias.

De todas las pruebas exploratorias mencionadas, las más relevantes para el despistaje de la *etiología secundaria* de la DT, son la *otoscopia* y la *nasofibroscopia*, ya que permiten valorar la presencia de tumores u otras anomalías morfológicas de la nasofaringe, patología obstructiva a nivel de las fosas nasales y alteraciones estructurales timpánicas. La *timpanometría* nos ayuda a estandarizar el diagnóstico definitivo de la DT y su grado de afectación, ya que analiza la función de la TE y sus alteraciones, independientemente de la causa que las subyace. Por este motivo, la Asociación Española de Audiología (AEDA) publicó en 2004 un artículo en el cual se asentaban las bases para la normalización en la interpretación de dicha prueba [111].

6.2.2.1.- Impedanciometría [111]

La impedanciometría es el conjunto de exploraciones que miden la impedancia del oído medio, entendiendo como tal, a la resistencia que opone el conjunto timpano-osicular a la progresión de la onda sonora. El parámetro que más se tiende a usar, es su inverso, la denominada distensibilidad o compliance, refiriéndose a la facilidad para la progresión de la energía sonora a través de la membrana timpánica y cadena de huesecillos. Por este motivo, la impedanciometría es un método objetivo de medición de la función del mecanismo auditivo periférico.

El estudio de la impedanciometría en la práctica clínica, se basa en el análisis de las variaciones de la distensibilidad del sistema timpano-osicular en dos situaciones:

- En función de una presión ejercida en el conducto auditivo externo (CAE), mediante el estudio de las curvas de *timpanometría*.
- Con estimulaciones acústicas de intensidad elevada, a lo que se denomina estudio del *reflejo estapedial*.

Sendas exploraciones, que desde el punto de vista técnico se realizan de forma asociada, no exploran las mismas estructuras ni tienen las mismas indicaciones, aunque ambas se realizan con un mismo aparato, denominado *impedanciómetro*. En este trabajo únicamente nos referiremos a la *timpanometría*.

6.2.2.1.1.- Timpanometría: Concepto e interpretación [112–114]

El objetivo de la timpanometría es la medición de la distensibilidad o compliance del sistema timpano-oscilar, mediante el reflejo en el tímpano de un eco acústico producido por una sonda que obtura el CAE y que consta de tres canales (figuras 3 y 4).

1. El primero está conectado a un altavoz que emite un sonido de una intensidad conocida (55-65 dB) y a una frecuencia fija (220 o 226 Hz).
2. El segundo está conectado a un micrófono que mide el nivel acústico total en el CAE. A partir de este nivel de ruido (que corresponde a la onda acústica residual reflejada en el tímpano) el impedanciómetro calcula la compliance del oído gracias a un voltímetro.
3. El tercer canal, conectado a un manómetro, permite variar la presión aplicada en la cara externa del tímpano, gracias a una bomba que insufla o extrae aire en el CAE. Según el aparato, la escala puede estar en decaPascal (daPa) o en milímetros de agua (mm de H₂O) (1 daPa = 1,02 mm de H₂O), y puede variar entre +400 y -400 daPa o mm de H₂O.

La prueba se lleva a cabo introduciendo la sonda en el CAE, quedando de esta manera obturado. Se eleva la presión dentro del CAE a +200 daPa, y posteriormente, se va reduciendo hasta llegar a -200 o -400 daPa. Al mismo tiempo que se produce la variación de presión, se registran las modificaciones de la distensibilidad, obteniéndose así la *curva de timpanometría*. De esta manera, la timpanometría permite valorar las variaciones de presión del oído medio en función de las modificaciones de la presión aplicada en el CAE.

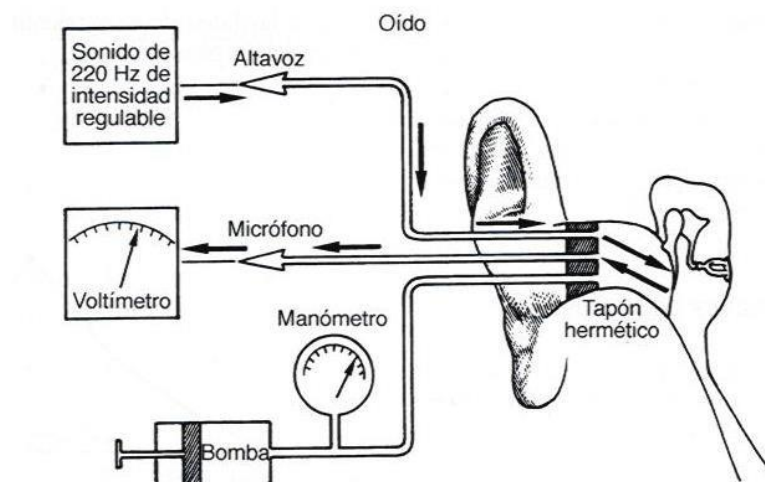


Figura 3. Esquema de funcionamiento de un impedanciómetro (tomado de Courtat P. [145]).



Figura 4. Impedanciómetro (modelo Audiotest 425).

6.2.2.1.1.1.- Curvas de timpanometría: Interpretación de la curva de timpanometría [112]:

La curva de timpanometría se representa en un gráfico denominado *timpanograma*. En el eje de abscisas se expresan los valores de presión en daPa o en mm de H₂O, tanto positivos como negativos; y en el eje de ordenadas las variaciones en la distensibilidad o compliance en unidades relativas, o más comúnmente, en ml (cm³).

Las curvas obtenidas se pueden catalogar según la clasificación de Jerger [114] (figura 5):

- **Curva de tipo A:** Corresponde con la curva de timpanometría *normal*. Se caracteriza por tener su máximo de distensibilidad alrededor de 0 daPa (0 mm de H₂O), con unos límites de normalidad comprendidos entre +50 y -50 daPa (otros autores entre +50 y -100 daPa), y una amplitud máxima del pico entre 0,3 y 1,6 ml. Tiene la forma clásica en “techo de pagoda”. Una curva de tipo A indica que el sistema tímpano-osicular funciona con normalidad, pero no indica cual es la audición del sujeto.
- **Curva de tipo Ad:** Curva con pico de distensibilidad centrado pero con una distensibilidad muy marcada (curva de “torre Eiffel”). Puede indicar un tímpano flácido, luxación o fractura de la cadena osicular.
- **Curva de tipo As:** Curva con el punto máximo de distensibilidad centrado alrededor de 0 daPa pero con una amplitud reducida. Corresponde a menudo a un tímpano rígido, como en la tímpano-esclerosis, pero también pueden darse cuando existe un derrame viscoso en el oído medio.
- **Curva de tipo B:** Curva aplanada, que carece de pico máximo. Puede aparecer en presencia de una impactación de cerumen en conducto auditivo externo, aunque generalmente traducen la existencia de líquido, o cualquier proceso que anule la cavidad aérea del oído medio (tumores, colesteatomas, DT crónica, etc.).
- **Curva de tipo C:** Curva que posee un pico de distensibilidad desplazado hacia presiones negativas (inferior a -100 daPa). Su amplitud puede ser normal o baja, denominándose a este último, curva de tipo C1. Éste sería el registro timpanométrico compatible con una *disfunción tubárica diagnóstica*. La propia DT condicionaría la aparición de presiones negativas en el oído medio, ocasionando una retracción timpánica.

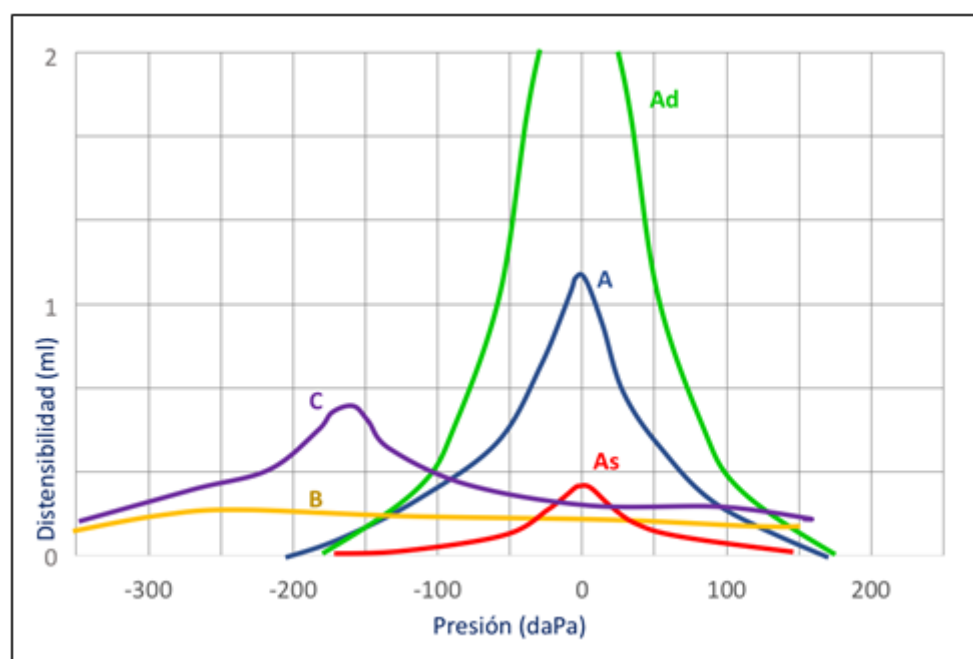


Figura 5. Curvas de timpanometría (cortesía de don J. de Vergas Gutiérrez). A: curva normal. As: presión del oído medio (POM) normal y distensibilidad disminuida. Ad: POM normal y distensibilidad aumentada. B: curva plana (tumores, colesteatomas, disfunción tubárica muy cronificada, etc.). C: Curva desplazada a presiones negativas (POM negativa), con distensibilidad normal o disminuida (diagnóstico de DT).

Existen otros tipos de registros timpanométricos, pero por estar fuera de los objetivos del presente estudio, no van a ser desarrollados.

6.2.2.2.- Otras pruebas complementarias en la valoración de la DT [115]

Son más sofisticadas que la timpanometría. En algunas de ellas, su aplicación clínica puede ir también dirigida hacia un planteamiento intervencionista, con el fin de dilatar la TE. Las más relevantes son:

- Tubo-manometría y sono-tubo-manometría
- Test de *Inflation-Deflation* para valoración de membranas timpánicas no-intactas.
- Test de cámara de presión. Calcula el porcentaje de presión media realizado tras 5 degluciones seguidas (PEq5). Tiene utilidad para valoración de membranas timpánicas intactas.

7.- JUSTIFICACIÓN DEL **TRABAJO E HIPÓTESIS**

7.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO E HIPÓTESIS

7.1.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Una parte significativa de los pacientes con migraña de difícil control valorados y seguidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Universitario Doce de Octubre (HU12O) de Madrid, refieren de forma espontánea molestias óticas con cierta frecuencia, compatibles clínicamente con una DT. Dicha sintomatología, no sucede en otros subgrupos de pacientes con otro tipo de cefalea (observación personal).

La traducción y adaptación en lengua española del cuestionario “Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) [93], podría ayudar en el despistaje de la DT. En este trabajo, se motiva el estudio sistematizado de la DT como posible factor de comorbilidad, asociado a una mala evolución de algunos pacientes con migraña.

Nuestra observación, nos acerca a la búsqueda de alguna correlación entre la DT, la migraña y diversas variables secundarias.

7.2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

- La traducción en lengua española del cuestionario *ETDQ-7* [93] podría suponer una herramienta sencilla para el despistaje inicial de la DT clínica, en países hispano-hablantes.
- DT como factor de comorbilidad para la ME y/o MC.

8.- OBJETIVOS

8.- OBJETIVOS

8.1.- Objetivo Primario

- Traducir y adaptar el cuestionario “Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) a lengua española.
- Describir en nuestra muestra el grado de asociación encontrado entre la DT clínica y diagnóstica, con los sujetos diagnosticados de migraña episódica y migraña crónica.

8.2.- Objetivo Secundario

- Comparar los parámetros estadísticos (sensibilidad, especificidad, y valores predictivos) entre el cuestionario en lengua inglesa (ETDQ-7) y lengua española (ETDQ-7ve).
- Describir las características socio-demográficas de los pacientes diagnosticados de ME, MC y DT.
- Evaluar en nuestra muestra, la existencia de alguna correlación entre la DT, con el resto de variables secundarias en cada uno de los subgrupos de pacientes con ME y MC.

9.- MATERIAL Y MÉTODOS

9.- MATERIAL Y MÉTODOS

9.1.- Cuestionario de 7 ítems de disfunción de la trompa de Eustaquio (Seven-Item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire (ETDQ-7)).

9.1.1.- Diseño del estudio y variables analizadas

Se trata de un trabajo de traducción y adaptación en español del cuestionario ETDQ-7 [93], previamente realizado en lengua inglesa para el diagnóstico de *DT clínica*. Se realizó mediante traducción directa por personal sanitario con alta capacitación en inglés, siguiendo una adaptación transcultural de la terminología, para garantizar la equivalencia semántica entre la versión original y la traducción en lengua española, la cual sería denominada ETDQ-7ve. Se consideró al igual que en la versión inglesa, un cuestionario sugerente de DT clínica, aquel con puntuación igual o superior a 14,5 puntos. El diagnóstico definitivo (*DT diagnóstica*), se realizó mediante los criterios timpanométricos expuestos en el apartado 6.2.2.1.1, “curva timpanométrica tipo C”. De este modo, las variables principales del estudio, fueron DT clínica y DT diagnóstica. Por otro lado, se recogieron como variables secundarias la edad, género de los sujetos y la puntuación en el cuestionario ETDQ-7ve.

La medición de la variable DT diagnóstica, se realizó mediante el impedanciómetro modelo Audiotest 425, N° de serie 109388, con certificado N° 2335568 (figura 4).

El diseño del estudio fue de tipo casos y controles (figura 6), por lo que para la realización del mismo se crearon dos grupos, los cuales debían cumplir los criterios de inclusión/exclusión propuestos en las tablas VII y VIII:

- **Grupo de casos:** Pacientes con DT diagnosticados en la consulta de ORL del HU12O, con historia clínica (DT clínica por presencia de ≥ 2 síntomas de DT (tabla IV)) y otoscopia (normal, retracción o pobre movilidad de la membrana timpánica) congruentes con una disfunción crónica. La timpanometría, sería considerada al igual que en el grupo de controles, la prueba complementaria diagnóstica, debiendo para ello ser compatible con una curva tipo C (figura 5) (DT diagnóstica).

- **Grupo de controles:** Sujetos sanos, sin datos en anamnesis de DT clínica según criterios ORL (ausencia de síntomas de DT (tabla IV)), con otoscopia normal, pareados por edad y género al grupo de casos. La timpanometría, sería considerada como el *gold estándar* para despistaje de DT diagnóstica, por lo que todos los participantes deberían presentar una curva timpanométrica tipo A. Este grupo sería seleccionado de acompañantes de pacientes que acudían a la consulta de ORL del HU120.

El reclutamiento de los sujetos fue posterior al planteamiento de la hipótesis de estudio. Por criterio de temporalidad, se trata de un estudio concurrente, en el que la recolección de las variables, traducción y aplicación del cuestionario, y estudio timpanométrico, se llevaron a cabo durante el año 2012.

Tras la conformación de los grupos a estudio, se procedió a la valoración de todos los sujetos mediante el cuestionario ETDQ-7ve (tabla X), el cual sería aplicado por un neurólogo desconocedor del grupo de origen de cada participante.

Tabla VII.- Criterios de inclusión y exclusión del grupo de CONTROLES (ausencia de DT).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>* Generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad >18 años. - Capacidad de comprender un cuestionario. <p>* Exploración ORL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otoscopia normal. - Timpanometría normal (curva timpanométrica tipo A). - Naso-fibroscopia normal (nasofaringe, orofaringe y cavidad nasal). 	<p>* Historia clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia en uno o ambos oídos, de dos o más de los siguientes síntomas: plenitud o taponamiento ótico, mala adaptación a los cambios de presión ambientales, hipoacusia, zumbidos/acúfenos, otalgia o sensación de audición amortiguada. <p>* Resto de criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los mismos que en el grupo de casos.

DT: Disfunción tubárica; ORL: Otorrinolaringológico.

Tabla VIII.- Criterios de inclusión y exclusión del grupo de CASOS (DT crónica).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>* Generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad > 18 años. - Capacidad de comprender un cuestionario. <p>* Exploración ORL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otoscopia: normal, retracción o pobre movilidad de la membrana timpánica. - Timpanometría patológica: curva timpanométrica tipo C. <p>* Historia clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia durante más de un mes, en uno o ambos oídos, de dos o más de los siguientes síntomas: plenitud o taponamiento ótico, mala adaptación a los cambios de presión ambientales, hipoacusia, zumbidos/acúfenos, otalgia o sensación de audición amortiguada. 	<p>* Generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que no otorguen su consentimiento informado. <p>* Neurológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Criterios ICHD-III de la IHS para el diagnóstico de migraña. <p>* Historia clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Datos clínicos de DT de inicio reciente (< 1 mes). b) Timpanostomía o perforación timpánica activos [109]. c) Episodio infeccioso, inflamatorio, alérgico activo de área ORL en el momento de la valoración del paciente. d) Traumatismo cráneo-facial, neoplasia, cirugía o radioterapia a nivel naso-oto-sinusal. e) Hipertrofia de adenoides, poliposis nasal. f) Paladar hendido o antecedentes de reconstrucción de paladar hendido, síndromes cráneo-faciales (incluyendo Síndrome de Down), fibrosis quística, síndrome del cilio inmóvil u otras inmunodeficiencias sistémicas. g) Consumo de medicación anticoagulante.

ORL: Otorrinolaringológico; ICHD-III: International Classification of Headache Disorders-III; IHS: International Headache Society; DT: Disfunción tubárica.

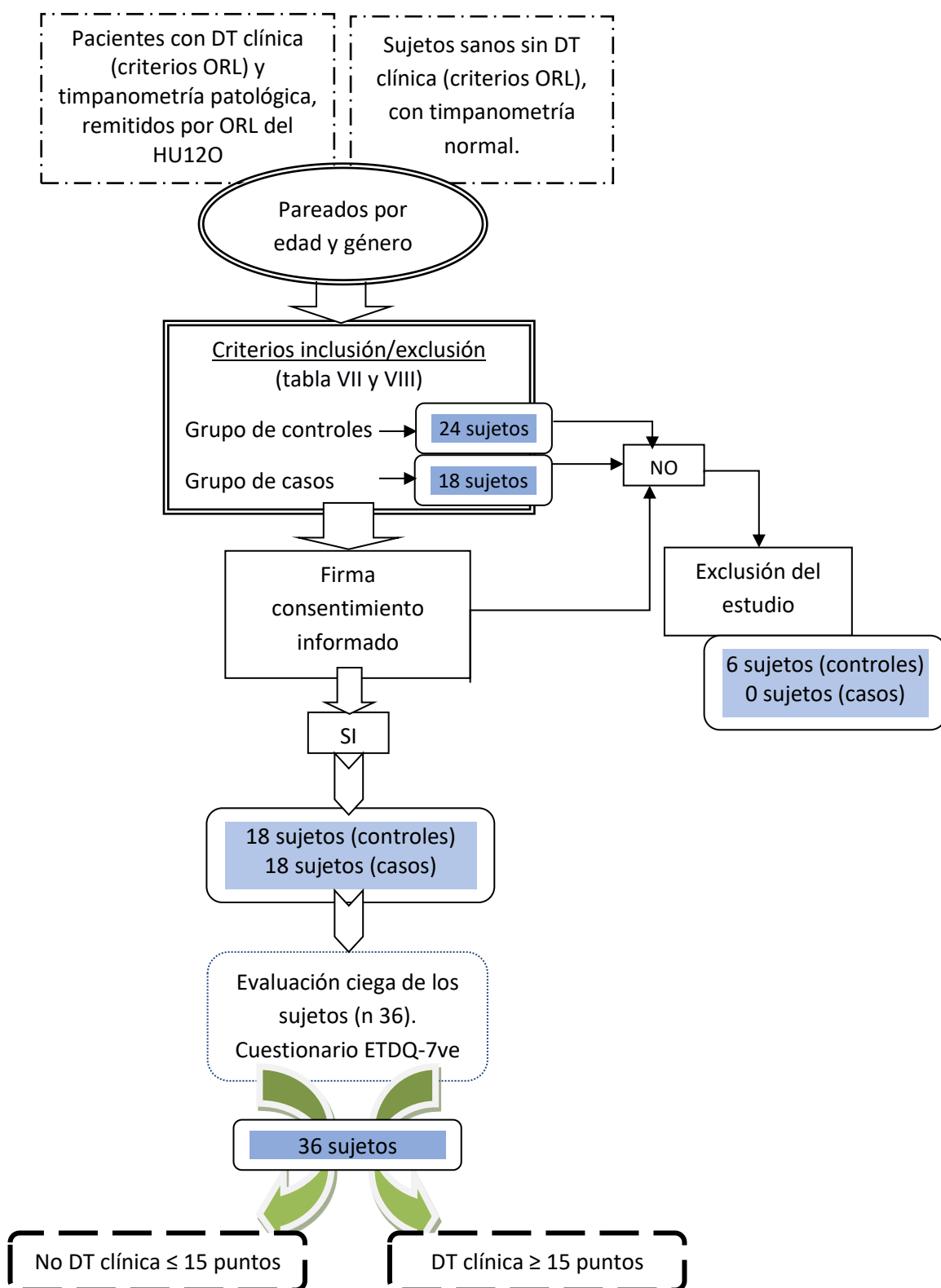


Figura 6. Diagrama de flujo para la traducción del cuestionario ETDQ-7

HU120: Hospital Universitario 12 de Octubre; ORL: Otorrinolaringológicos; DT: Disfunción tubárica; ETDQ-7: Seven-Item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire

9.1.2.- Población de estudio y tamaño muestral

Para mantener la misma validez de los datos que en el artículo original de McCoul y cols. [93], se siguieron los mismos criterios de selección de los pacientes, añadiendo el criterio clínico de migraña, como criterio de exclusión en ambos grupos.

Inicialmente fueron seleccionados 18 sujetos en el grupo de casos, y 24 en el de controles, ambos pareados por edad y género. Tras valorar los criterios de inclusión/exclusión, 6 candidatos del grupo de controles fueron excluidos (4 por presentar episodio inflamatorio de área ORL activo y 2 por clínica de DT de inicio reciente), quedando finalmente 18 participantes en cada grupo (figura 6).

Previo al inicio del estudio, se solicitó autorización para el mismo, al Comité Ético de Investigación Clínica del HU12O (CEIC 12/261) (anexo 1). Igualmente, fue requerida la autorización de cada uno de los participantes, mediante la firma del consentimiento informado (anexo 2).

9.1.3.- Análisis estadístico

La variable socio-demográfica, edad, fue descrita a través de la media y desviación estándar (DE) para los casos y los controles. La asociación fue establecida a través del test de t de Student después de comprobar la normalidad de la variable continua mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables “presencia o ausencia de DT clínica y diagnóstica”, fueron descritas con el número absoluto de sujetos y frecuencia relativa al grupo de casos o controles. La asociación fue establecida a través del test de la chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher.

El estudio de la variable DT clínica se realizó a través del cuestionario ETDQ-7ve, (apartado 10.1). El estudio de la variable DT diagnóstica se determinó mediante la prueba complementaria de referencia, denominada timpanometría (apartado 6.2.2.1.1). La caracterización de dichos datos, fue realizada a través de los valores de sensibilidad,

especificidad, valor predictivo positivo y negativo, índice de exactitud y ABC. Todas las medidas fueron expresadas con el intervalo de confianza (IC) al 95%.

El análisis estadístico de todos los datos se llevó a cabo mediante el programa estadístico Stata versión 14.

9.2.- Disfunción tubárica en pacientes con migraña episódica y migraña crónica

9.2.1.- Diseño del estudio y población a estudio

Siguiendo parte de las especificaciones propuestas en el artículo que Lipton y Bigal publicaron en 2008 en la revista *Headache*, bajo el título *Looking to the future: research designs for study of headache disease progression* [4], destinado a la identificación de los factores riesgo y la intervención en los mismos para modificar la progresión de la migraña, se realizó un estudio de casos y controles, en el que cuantificamos la presencia de la variable a estudio (DT) en un grupo de sujetos sin migraña (controles) comparado con un grupo de pacientes (casos) diagnosticados de ME o MC según criterios ICHD-III [1] (tablas I y II) (apartado 6.1).

El grupo de casos fue seleccionado de entre los pacientes diagnosticados de ME o MC que acudieron a la consulta monográfica de Cefaleas del HU12O, durante los 3 meses en los que se realizó el estudio (abril a junio de 2012). El grupo de controles fue reclutado de entre los acompañantes de los pacientes que se encontraban en la sala de espera, en el mismo periodo de tiempo que los casos, pareados por edad y género.

Para poder participar en el estudio, debían de cumplir los criterios expuestos en la tabla IX (anexo 5. Cuestionario de estudio de DT en la migraña), y conceder su consentimiento informado por escrito (anexos 3 y 4).

Para tratar de preservar la validez interna del cuestionario ETDQ-7ve, tanto en el grupo de los casos, como en los controles, se tomaron los mismos criterios de inclusión/exclusión que los autores de dicho cuestionario original [93], añadiéndose los de exclusión propios de este estudio, como son la presencia de cefalea secundaria, antecedentes de traumatismo cráneo-encefálico (TCE) moderado o grave en el año previo a la fecha de la evaluación, una etiología definida de la DT y el uso de medicación anticoagulante (decidido por protocolo, por el pequeño riesgo de sangrado en la realización de una fibroscopia) en ambos grupos; y la presencia de criterios clínicos de migraña en el grupo de controles.

Tabla IX.- Criterios de inclusión y exclusión en los grupos de casos (sujetos con ME y MC) y controles (sujetos sanos).

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Migraña Episódica (ME)	<ul style="list-style-type: none"> - Cumplir criterios de ME según criterios ICHD-III) [1]. - Edad > 18 años. - TC craneal o RM craneal normal en los últimos 5 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - Otras cefaleas secundarias asociadas. - Antecedente de Traumatismo Cráneo-Encefálico moderado o grave en el año previo a la fecha de evaluación. - Fumador de más de 10 cigarrillos/día. - Antecedente de cirugía o de radioterapia en cabeza y cuello. - Hipertrofia de adenoides o neoplasia de área ORL. - Timpanostomía, perforación y/o drenaje timpánico activos [109].
Migraña Crónica (MC)	<ul style="list-style-type: none"> - Cumplir criterios de MC según criterios ICHD-III) [1]. - Edad > 18 años. - TC craneal o RM craneal normal en los últimos 5 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - Paladar hendido o antecedentes de reconstrucción de paladar hendido, síndromes cráneo-faciales (incluyendo Síndrome de Down). - Fibrosis quística, síndrome del cilio inmóvil u otras inmunodeficiencias sistémicas. - Paciente con DT diagnosticada mediante timpanometría en el que se detecte una clara etiología de la misma mediante pruebas complementarias (tabla IV). - Datos clínicos de DT de inicio reciente (< 1 mes). - Episodio infeccioso, inflamatorio, alérgico o tumoral activo de área ORL en el momento de la valoración del paciente. - Consumo de medicación anticoagulante. - Pacientes que no otorguen su consentimiento informado.
Grupo de controles (no migraña)	<ul style="list-style-type: none"> - Edad > 18 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de migraña (episódica o crónica) según criterios ICHD-III) [1]. - El resto de criterios de exclusión, los mismos que en los grupos de ME y MC.

ICHD-III: International Classification of Headache Disorders-III; ORL: Otorrinolaringológica; DT: Disfunción tubárica; TC: Tomografía Computarizada; RM: Resonancia Magnética.

Los sujetos reclutados tras la aplicación de los criterios de selección y firma del consentimiento informado, fueron divididos en un grupo de controles y un grupo de casos (figura 7):

- El **grupo de controles** sería evaluado por un neurólogo, el cual recogería las puntuaciones del cuestionario ETDQ-7ve, junto a la realización de la otoscopia y timpanometría. En el caso que existiera algún resultado anómalo ($\text{ETDQ-7ve} \geq 15$ y/o estudio complementario), o cualquier duda técnica con la interpretación del timpanograma u otoscopia, se remitiría para reevaluación ORL.
- El **grupo de casos** sería valorado por un ORL, desconociendo el médico evaluador, a cuál de los dos subgrupos, ME o MC, pertenecía cada sujeto. A todos los pacientes se les realizó otoscopia, timpanometría y nasofibroscopia. El diagnóstico de DT clínica se realizaría a través de los criterios de la tabla IV (“presencia de 2 o más síntomas de DT”).

Previo al inicio de la valoración del grupo de controles por parte del neurólogo, se realizó un entrenamiento durante varias semanas, sobre el manejo del impedanciómetro y la adquisición de la técnica otoscópica directa adecuadas, para la correcta interpretación de las mismas.

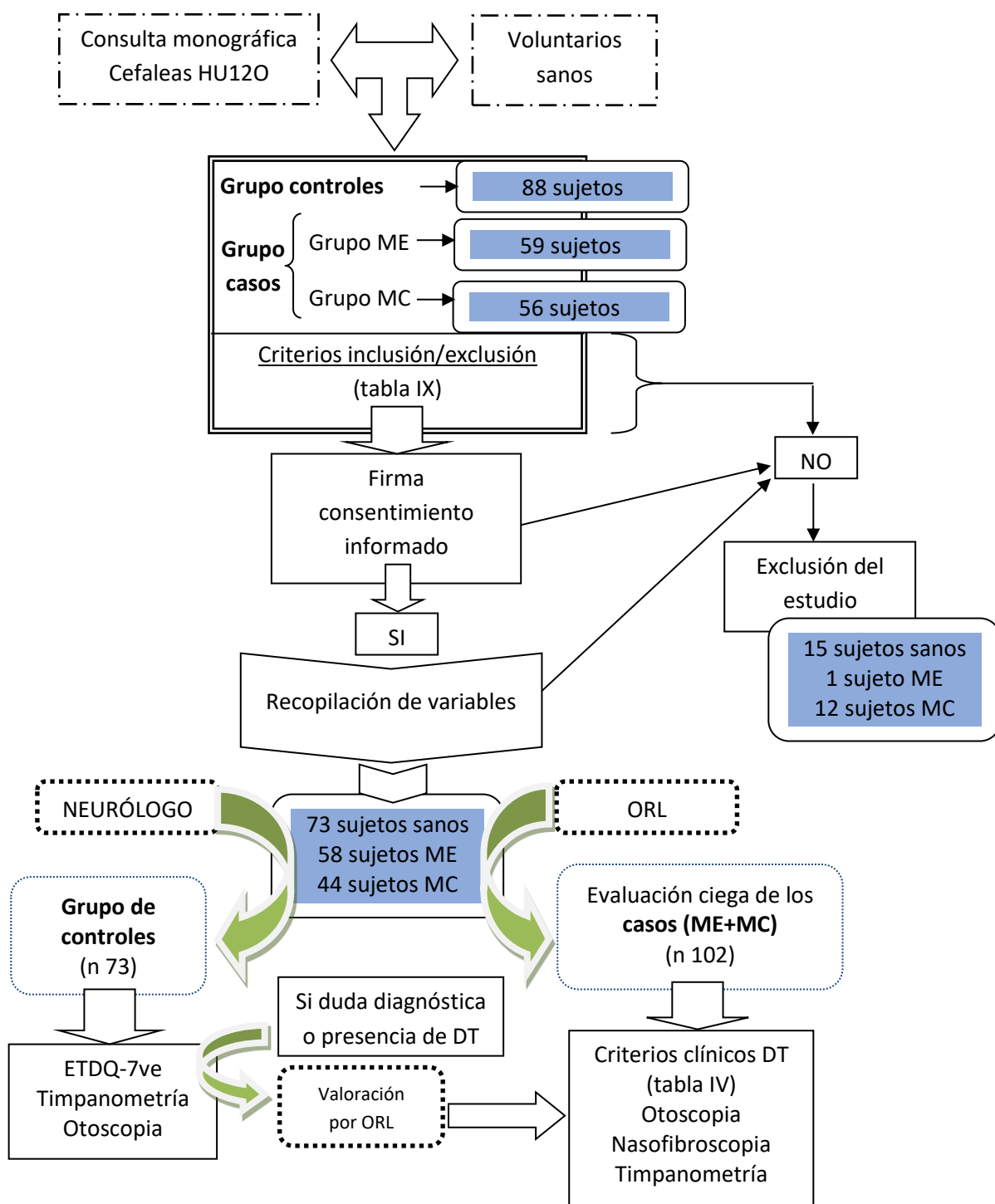


Figura 7. Diagrama de flujo para el estudio de la DT en casos (ME y MC) y controles (sanos).

ME: Migraña episódica; MC: Migraña crónica; DT: Disfunción Tubárica; ORL: Otorrinolaringólogo; HU120: Hospital Universitario 12 de Octubre.

9.2.2.- Tamaño muestral

Se seleccionó una *muestra de conveniencia* adaptada a las especificaciones previamente expuestas, durante los 3 meses del periodo de reclutamiento. En el grupo de casos fueron incluidos inicialmente un total de 115 pacientes, de los cuales, 59 estaban diagnosticados de ME y 56 de MC. En el grupo de controles se seleccionaron un total de 88 sujetos sanos, esto es, sin diagnóstico clínico de migraña (según criterios ICHD-III) [1].

Tras comprobar los criterios de selección del estudio (tabla IX) y firma del consentimiento informado (anexos 3 y 4), el reclutamiento final del estudio fue de 73 sujetos sanos en el grupo de controles y 102 en el de casos (58 pacientes con ME y 44 pacientes con MC) (figura 7).

Los motivos de exclusión de los pacientes del estudio, fueron:

- Grupo de controles: Fueron excluidos un total de 15 sujetos
 - Catarro activo o reciente (< 1 semana): 2
 - Patología alérgica: 2
 - No realización de timpanometría: 4
 - Diagnóstico de migraña: 1
 - Tapón de cerumen en CAE: 1
 - Pérdida de contacto con el paciente:
 - No acudir a consulta de ORL para reevaluación, por presentar alteraciones en timpanometría inicial: 2
 - No coger el teléfono: 2
 - Timpanometría plana: 1
- Grupo de casos: Fueron excluidos un total de 13 sujetos
 - 12 en el grupo de MC: No completar todas las visitas del protocolo.
 - 1 en el grupo de ME: No completar todas las visitas del protocolo.

9.2.3.- Variables analizadas

Las variables principales a estudio fueron la presencia de *DT clínica* y/o *DT diagnóstica* en ambos grupos. En el grupo de controles, la *DT clínica* fue evaluada por neurología mediante el cuestionario ETDQ-7ve, previamente traducido y adaptado en lengua española (apartado 10.1), mientras que en el grupo de casos, fue valorada por el ORL, mediante criterios clínicos (tabla IV). La *DT diagnóstica*, fue valorada en el grupo de controles por un neurólogo, mediante otoscopia y timpanometría; y en el grupo de casos por un ORL, mediante otoscopia, nasofibroscopia y timpanometría, siendo para ello requisito indispensable la existencia de una “curva timpanométrica tipo C” para su diagnóstico (figura 5). La medición de la variable DT diagnóstica, se realizó mediante el impedanciómetro modelo Audiotest 425, N° de serie 109388, con certificado N° 2335568. Los parámetros de referencia para la interpretación de la misma, fueron tomados según los propuestos por la Asociación Española De Audiología (AEDA) [111].

Las variables secundarias analizadas, tanto en el grupo de casos, como en el de los controles, se muestran en el anexo 6. Destaca en el grupo de casos, las diferentes escalas para valoración del grado de interferencia de la migraña en la vida (MIDAS [116] y HIT-6 [117]), escalas de calidad de vida relacionadas con la salud (EQ-5D [118, 119]), de estado anímico (Beck y Hamilton [120, 121]), de somnolencia diurna (Epworth [122–124]); diferentes variables cuantitativas y cualitativas sobre las características de la migraña (número de días/mes, intensidad media de los ataques, duración media del ataque, presencia de aura, abuso analgésico); y parámetros descriptivos de la muestra, que se han visto íntimamente relacionados con diversas características de la migraña (edad [32, 35], género [28, 46, 125], IMC [61, 69], estudios académicos [28, 48], estrés subjetivo [71, 72] y etnia [27, 28]. En el grupo de controles, las únicas variables secundarias estudiadas, fueron el género, la edad y puntuación ETDQ-7ve.

9.2.3.1.- Escalas de evaluación

- Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS) [116]: Es uno de los cuestionarios destinados a la medición de la discapacidad de la migraña más utilizado. El paciente debe responder numéricamente a cada una de las 5 preguntas, relatando el número de días durante los 3 meses previos, en los que la cefalea interfirió con diferentes escenarios de su rutina diaria (trabajo/escuela, labores domésticas y ocio). El rango de puntuaciones varía desde 0 a 270 (≤ 5 puntos - ausencia o pequeña discapacidad; 6 a 10 puntos - discapacidad leve; 11 a 20 puntos - discapacidad moderada; 21 a 40 puntos - discapacidad grave; ≥ 41 puntos - discapacidad muy grave) (anexo 7).
- Cuestionario Euro Quality of Life 5-Dimensions (EUROQol-5D o EQ-5D) [118, 119]: Cuestionario autoadministrado de calidad de vida de 5 ítems (movilidad, cuidado personal, actividades de la vida diaria, dolor/malestar y ansiedad/depresión), en el que se valora el grado de interferencia por cualquier motivo, en cada uno de ellos (anexo 8).
- Headache Impact Test 6 items (HIT-6) [117]: Test de 6 ítems, validado para la medición del impacto de la cefalea en la vida de los pacientes. Es un cuestionario autocompletable, compuesto por 6 preguntas sobre diferentes situaciones de la vida diaria, en las cuales la cefalea pudiera tener algún grado de interferencia. El paciente debe responder una opción entre “nunca”, “rara vez”, “algunas veces”, “muy frecuentemente” y “siempre”, cada una de las cuales va asociada una puntuación. El rango de puntuaciones varía desde 36 a 78 puntos. Para valores inferiores a 49, existe una muy discreta interferencia de la cefalea en la vida del sujeto, y para valores superiores a 60, un grave impacto (anexo 9).

- Escala de ansiedad de Hamilton [120, 121]: Es una escala compuesta por 14 ítems, dirigida a conocer el grado de ansiedad de un sujeto. Es administrada por un profesional, el cual asigna una puntuación entre 0 (normalidad) y 4 puntos (muy grave) a cada ítem, permitiendo clasificar su estado de ansiedad entre ausente, leve, moderado o grave. El rango de puntuaciones varía desde 0 a 56 puntos (anexo 10).
- Inventario de depresión de Beck-II (BDI-II) [126–128]: Es un cuestionario auto-cumplimentable, utilizado globalmente como medida de la sintomatología depresiva en un sujeto. Consta de 21 preguntas, cada una de las cuales se puntúa con un valor entre 0 y 3, entendiendo 0 como mejor respuesta y 3 como peor posible. El rango va desde 0 a 63 puntos, pudiendo catalogar la puntuación final en 6 subgrupos de gravedad (anexo 11).
- Escala somnolencia de Epworth [122, 123]: Se trata de un test autoadministrado, en el cual el paciente debe de responder sobre la posibilidad de presentar un estado de somnolencia en 8 situaciones concretas, otorgando diferentes puntos según dicha probabilidad. El rango de puntuaciones oscila entre 0 y 24. Puntuaciones de 10 o superiores, indican somnolencia excesiva (anexo 12).

9.2.4.- Análisis estadístico

- Estudio estadístico inicial: Fase de casos (ME y MC) y controles (sujetos no migrañosos):
 - La variable socio-demográfica, edad, fue descrita a través de la media y desviación estándar (DE) para los casos y los controles. La asociación fue establecida a través del test de t de Student después de comprobar la normalidad de la variable continua mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La variable socio-demográfica género y presencia/ausencia de DT clínica y diagnóstica fueron presentadas mediante el número absoluto de sujetos y frecuencia relativa al grupo de casos o controles. La asociación fue establecida a través del test de la chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher.
 - El estudio de la variable DT clínica, se realizó a través del cuestionario ETDQ-7ve (apartado 10.1). La presencia/ausencia de la variable DT diagnóstica se determinó mediante la prueba complementaria de referencia, denominada timpanometría (apartado 6.2.2.1.1). La caracterización de dicha prueba, fue realizada a través de los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, cocientes de probabilidad positivo y negativo, y exactitud. Todas las medidas fueron expresadas con el intervalo de confianza al 95%.
- Estudio estadístico ulterior: Fase de trabajo con grupo de casos (ME y MC):
 - Se obtuvieron las variables socio-demográficas, características clínicas de la migraña y los resultados de las diferentes escalas. Si dichas variables eran categóricas, serían descritas según su número absoluto y frecuencia relativa, mientras que, si se trataba de variables cuantitativas, se presentarían a través de la media y DE en caso de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov), o

mediana y percentil 25 y 75 en caso de variables no normales. Las variables asociadas a las diferentes escalas, fueron categorizadas y descritas.

- Se empleó el test de la t de Student para comparar las variables de naturaleza continua entre los grupos de ME y MC en caso de cumplir normalidad, y mediante el test de U de Mann-Whitney, si incumplían la normalidad. Para estudiar la asociación entre ME y MC con respecto a las variables cuantitativas, se realizaron el test de la chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. De manera análoga fue estudiada la relación de las variables anteriormente descritas, con la presencia o ausencia de la variable principal, DT clínica.
- La magnitud de la asociación de ME y MC con respecto a DT clínica fue establecida mediante la razón de ventajas (OR) a través de un modelo de regresión logística sin ajustar por ninguna otra co-variable. Posteriormente, la relación fue ajustada por otras co-variables a través de un modelo de regresión logística múltiple. En los modelos de regresión múltiple, se estudiaron los posibles efectos de interacción y confusión. Todos los OR fueron estimados junto a su intervalo de confianza al 95%.

El análisis estadístico de todos los datos se llevó a cabo mediante el programa estadístico Stata versión 14.

9.3.- Contexto

Tanto la traducción/adaptación del cuestionario ETDQ-7 en lengua española, la selección del grupo de casos y controles, como la recopilación de todos los datos expuestos previamente, se han realizado en el Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid, durante el año 2012.

El grupo de pacientes correspondientes a la adaptación del cuestionario ETDQ-7, se asignó desde la consulta de ORL, dirigida por el médico, don Joaquín Jesús de Vergas Rodríguez.

La población diana de la cual se seleccionó la muestra de casos en el grupo de estudio de DT, fue extraída de la consulta monográfica de cefaleas, cuyo médico titular es el Profesor Jesús Hernández Gallego.

El grupo de controles fue constituido por voluntarios, que acudían al referido centro hospitalario a acompañar a los pacientes y que otorgaban su consentimiento por escrito.

9.4.- Aspectos éticos y legales

El estudio que se presenta, se acoge a los derechos y principios establecidos en el Convenio del Consejo de Europa relativo a derechos humanos y biomedicina, en la Declaración de Helsinki y en la Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma humano y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Se solicitó autorización para su realización al Comité Ético de Investigación Clínica del HU12O (CEIC 12/261), cuyo dictamen se adjunta en el anexo 1 del presente trabajo. Igualmente, fue requerida la autorización de cada uno de los participantes, mediante la firma del consentimiento informado (anexos 2, 3 y 4).

En todo momento se ha mantenido el anonimato y confidencialidad de todos los datos personales recopilados.

10.- RESULTADOS

10.- RESULTADOS

10.1.- Traducción y adaptación del cuestionario “Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) a lengua española (ETDQ-7ve).

En la tabla X, se muestra la adaptación transcultural en lengua española, del “Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) [93], denominado en el presente trabajo, como *ETDQ-7ve*. Cómo se expuso en el apartado 9.1.1, se realizó mediante traducción directa para garantizar la equivalencia semántica.

Tabla X.- Cuestionario de disfunción tubárica de 7 ítems, versión española (ETDQ-7ve)

De forma habitual (desde hace más de 1 mes), ¿cuánto y cuál de los siguientes síntomas le ha supuesto a usted un problema?	No es problema		Problema moderado			Problema grave	
1. ¿Presión en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
2. ¿Dolor en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
3. ¿Sensación de taponamiento en los oídos o de estar “bajo el agua”?	1	2	3	4	5	6	7
4. ¿Síntomas auditivos cuando tiene un resfriado o sinusitis?	1	2	3	4	5	6	7
5. ¿Sonidos de clic o de pequeños chasquidos en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
6. ¿Pitido o zumbido en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
7. ¿Sensación de que su audición está amortiguada o reducida?	1	2	3	4	5	6	7

Para su análisis estadístico, fueron reclutados un total de 36 sujetos, de los cuales el 50% (n 18) pertenecían al grupo de casos (pacientes con DT diagnosticada por ORL) y los otros 18, al grupo de

controles. La edad media de los controles fue de 57,17 años y la de los casos 53,44 años, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad (p 0,289). En relación al género, se incluyeron un total de 8 hombres y 10 mujeres en el grupo de casos, y 6 hombres y 12 mujeres en el grupo de controles. Al igual que con la edad, se compararon ambos grupos, no evidenciándose diferencias estadísticamente significativas en esta variable (p 0,733) (tablas XI y XII).

Tabla XI.- Edad y valores de puntuación en el ETDQ-7 en los grupos de estudio

	Casos (n 18)	Controles (n 18)
Edad Media (DE)	57,17 (12,66)	53,44 (12,70)
Puntuación Media ETDQ-7ve (DE)	28,28 (6,48)*	8 (1,19)*
Valor Mínimo - Valor máximo ETDQ-7ve	19 - 41*	7 - 10*

DE: Desviación Estándar

* p valor significativo

Tabla XII.- Diferencias por género entre los grupos de estudio

Grupo	Género		Total
	<i>Femenino</i>	<i>Masculino</i>	
<i>Casos</i>	10	8	18
<i>Controles</i>	12	6	18
Total	22	14	36

Test exacto de Fisher

Two-sided $Pr \leq p$ 0,7332

En la tabla XIII, se exponen en horizontal los resultados cualitativos comparativos obtenidos tras aplicar el cuestionario ETDQ-7ve en el grupo de 36 pacientes (DT clínica ≥ 15 puntos; No DT clínica < 15 puntos); y en vertical el resultado del examen ORL aplicado al mismo grupo, clasificados según la timpanometría, en DT diagnóstica (casos) y no DT diagnóstica (controles).

Tabla XIII.- Comparación resultados ETDQ-7ve y DT diagnóstica

		Resultados ETDQ-7ve		TOTAL
		< 15 (normal)	≥15	
Diagnóstico tras valoración por ORL	Controles	18	0	18
	Casos	0	18	18
	TOTAL	18	18	36

Del total de 36 sujetos, los 18 que presentaban diagnóstico de DT por ORL también obtuvieron una puntuación en el ETDQ-7ve igual o superior a 15 puntos. En el grupo de controles (18 sanos mediante criterios clínicos ORL y timpanométricos), todos ellos obtuvieron puntuaciones inferiores a 15 puntos, resultando de esta manera un 100% de concordancia entre el cuestionario ETDQ-7ve (criterios clínicos) y la timpanometría (criterios diagnósticos) (figura 8).

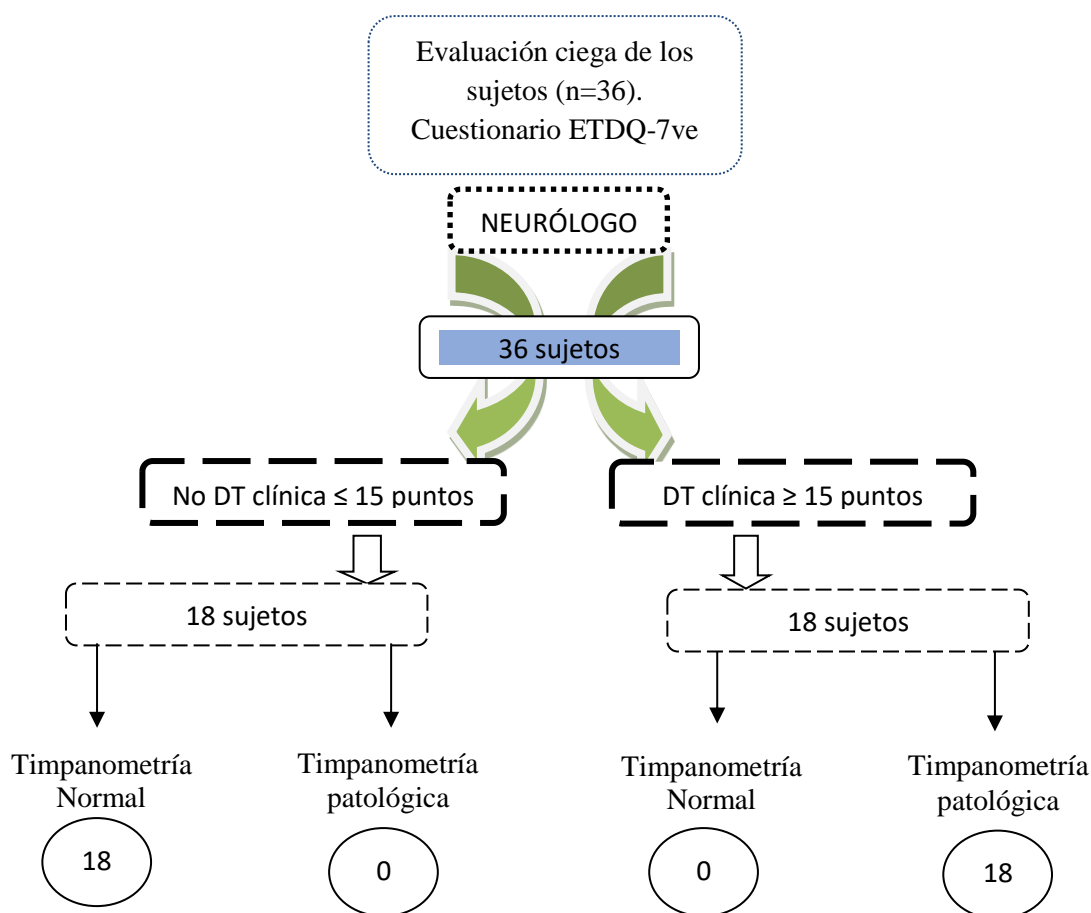


Figura 8. Síntesis de los resultados en la valoración del ETDQ-7ve y timpanometría.

Como se ha expuesto en la tabla XI, la puntuación media en el cuestionario ETDQ-7ve en el grupo de casos, fue de 28,28, con un amplio rango entre la menor y mayor puntuación (19 y 41 puntos respectivamente), manteniendo una DE de 6,48 puntos. En el grupo de controles, fue de 8 puntos, con DE de 1,19, y por ello una estrecha dispersión de los datos (puntuación mínima de 7 y máxima de 10) ($p < 0,001$), con un valor t-student de 13,06 (asumiendo varianzas diferentes).

En la tabla XIV, se muestran las diferentes variables estadísticas analizadas (sensibilidad, especificidad, índice de validez y los respectivos valores predictivos) y su intervalo de confianza, siendo cada una de ella igual a 1.

En nuestro estudio, el análisis de curva ROC, mostró un ABC de 1, lo cual lo sitúa como un test con un valor diagnóstico excelente [129].

Tabla XIV.-Variables estadísticas ETDQ-7ve para DT

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	100,00	97,22	100,00
Especificidad (%)	100,00	97,22	100,00
Índice de validez (%)	100,00	98,61	100,00
Valor predictivo + (%)	100,00	97,22	100,00
Valor predictivo - (%)	100,00	97,22	100,00

10.2.- Disfunción tubárica en pacientes con migraña episódica y migraña crónica

10.2.1.- Variables principales y variables socio-demográficas

Finalizaron el estudio un total de 175 participantes, de los cuales, 102 pertenecían al grupo de casos y 73 al de controles. No se encontraron diferencias significativas entre ellos respecto al género, ni distribución por edad. Los parámetros descriptivos de cada grupo (edad y género), se detallan en la tabla XV.

Tabla XV.- Valores descriptivos básicos en cada grupo de estudio

	Controles (n 73)	Casos (n 102)	p-valor
Edad (años)	43,08	43,50	0,810
Género (mujer/hombre)	62/11	92/10	0,291

Del total de 102 pacientes correspondientes al grupo de casos que reunieron todos los requisitos para llevar a cabo el estudio, 58 (56,86%) fueron incluidos en el grupo de ME y 44 (43,14%) en el de MC. Dentro del grupo de ME, la edad media de los participantes, fue de 41,16 años (DE 10,32), mientras que en el grupo de MC fue de 46,59 años (DE 11,98), evidenciando con ello una mayor edad en el grupo de MC (p 0,016). Hubo un elevado porcentaje de mujeres en ambos subgrupos de casos (ME y MC), pero no fueron encontradas diferencias en cuanto al género entre dichos grupos (tabla XVI).

Tabla XVI.- Distribución del tipo de migraña por género y edad

	Pacientes	Género (Mujer/hombre)	Edad (media y DE)
Migraña episódica	58	54/4	41,16 (10,32)
Migraña crónica	44	38/6	46,59 (11,98)
TOTAL	102	92/10 (p 0,425)	43,50 (11,34) (p 0,016)

DE: Desviación Estándar

En la figura 9, se presenta el flujo de participantes y los resultados iniciales de las variables principales.

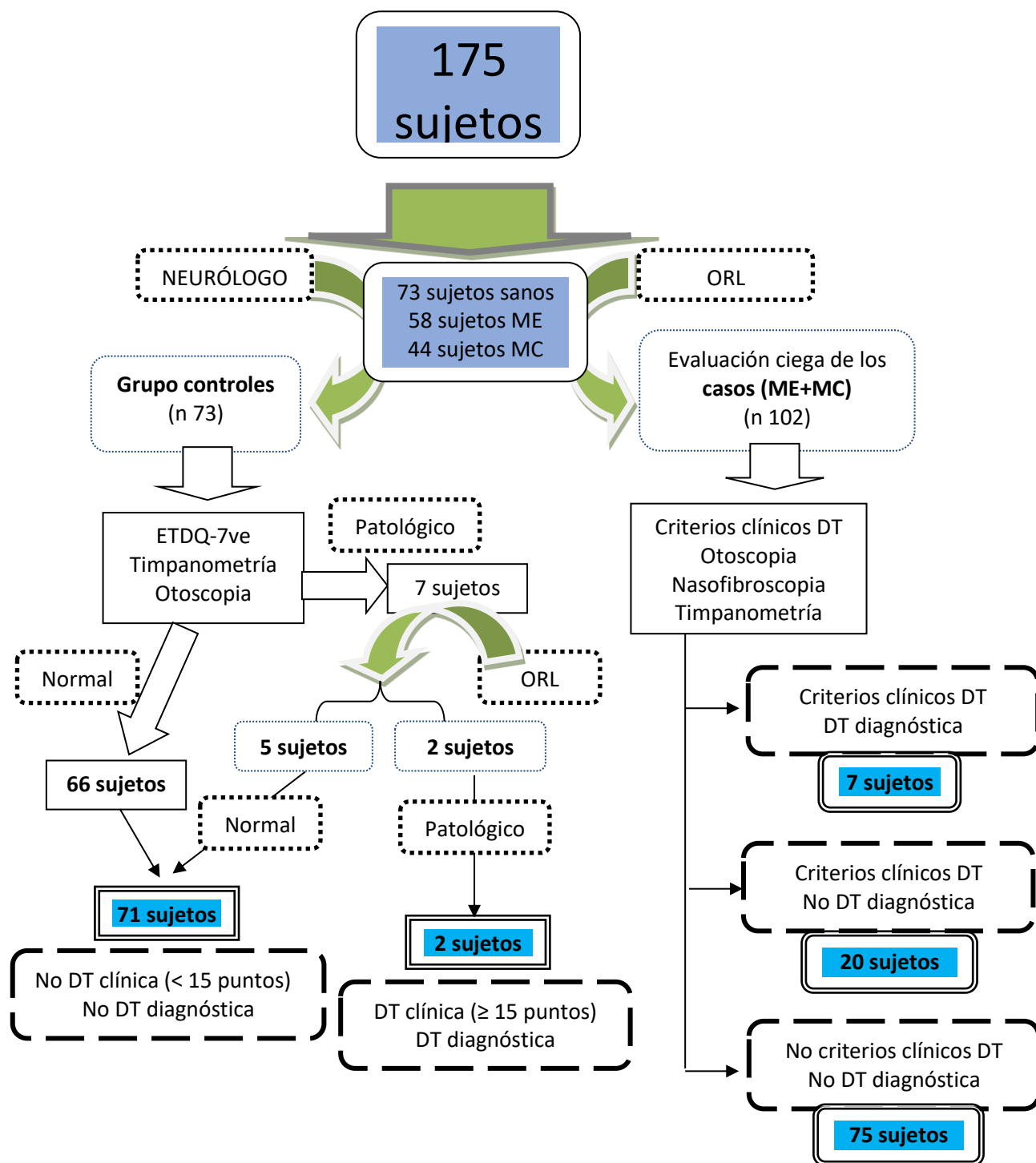


Figura 9. Síntesis de los resultados en casos y controles y distribución de las variables principales (DT clínica/diagnóstica).

Un total de 7 sujetos del grupo de controles, precisaron ser evaluados por ORL por presentar alteraciones en los parámetros de estudio (ETDQ-7ve ≥ 15 y/o timpanometría patológica) (ver apartado correspondiente de curvas de timpanometría 6.2.2.1.1.1). De ellos, 4 presentaron una curva timpanométrica variante de la normalidad, 1 normalizó la timpanometría al repetirle la misma, y en 2 la timpanometría siguió mostrando DT diagnóstica (curva timpanométrica tipo C).

Respecto a la variable principal a estudio (*DT clínica* y *DT diagnóstica*), la distribución de la misma en el grupo casos y controles, se expone en la tabla XVII, destacando la presencia de 2 participantes (2,74%) con DT clínica en el grupo de controles y 27 (26,47%) con DT clínica en el grupo de casos. El p-valor resultante en dicha muestra, indica que la asociación de DT clínica en el grupo de casos es mayor a la esperada por el azar ($p < 0,001$). Se encontró una baja presencia de DT diagnóstica en ambos grupos, siendo del 2,74% en el grupo de controles, frente a 6,86% en el grupo de casos ($p 0,307$). Tanto en el grupo de casos, como en los controles, todos los pacientes catalogados de DT diagnóstica, lo estaban igualmente de DT clínica (criterios ORL en el grupo de casos y ≥ 15 puntos en ETDQ-7ve en el grupo de controles). No fueron encontradas diferencias en cuanto a la edad entre los subgrupos con DT (DT clínica si/no y DT diagnóstica si/no).

Tabla XVII.- Distribución de la DT clínica y DT diagnóstica en grupo de casos y controles

	DT clínica		DT diagnóstica		TOTAL
	NO	SI	NO	SI	
Controles, n (%)	71 (97,26)	2 (2,74)	71 (97,26)	2 (2,74)	73 (100)
Casos, n (%)	75 (73,53)	27 (26,47)	95 (93,14)	7 (6,86)	102 (100)
TOTAL	146	29	166	9	175

DT: Disfunción tubárica.

Statistic	DF	Value	Prob
Chi-Square	1	17,3315	<0,0001

Fisher's Exact Test	
Two-sided Pr \leq P	0,3078

Con los datos reflejados en la tabla XVIII, y empleando la timpanometría como *gold estándar* del diagnóstico de DT, se observa cómo los datos exclusivamente clínicos de DT, por parte del ORL presentarían una sensibilidad de 1 (IC 95% 92,86- 100) y una especificidad de 0,79 (IC 95% 70,22 – 87,67), con valor predictivo positivo y negativo de 0,26 (IC 95% 7,54 – 44,31) y 1 (IC 95% 99,33 – 100) respectivamente, para una proporción de DT diagnóstica en nuestra muestra, de 6,86% (IC 95% 1,47 – 12,26). El grado de concordancia entre ambas pruebas fue de 0,34 (IC 95% 0,15 – 0,53), con una significación estadística $p < 0,0001$.

Tabla XVIII.- Relación entre DT clínica (criterios ORL) y DT diagnosticada en grupo de casos

		DT diagnóstica		<u>TOTAL</u>
		NO	SI	
DT clínica	NO	75	0	75
	SI	20	7	27
TOTAL		95	7	102

En el grupo de casos, 27 pacientes (26,47%) fueron diagnosticados de DT clínica, aunque únicamente pudo confirmarse timpanométricamente en 7 de ellos. En la tabla XIX, se expone la distribución de los mismos dentro de cada subgrupo (ME y MC), no existiendo para nuestra muestra diferencias significativas en la presentación de DT clínica o diagnóstica entre los pacientes con ME y MC. La frecuencia de aparición de DT clínica en el grupo de ME y MC, fue de un 20,69% y un 34,09% respectivamente ($p = 0,196$).

Tabla XIX.- Distribución de la DT clínica y diagnóstica en grupo de ME y MC

	Migraña episódica (n 58)	Migraña crónica (n 44)	DT total (102)	p-valor
DT clínica, n %	12 (20,69)	15 (34,09)	27	0,196
DT diagnóstica, n %	3 (5,15)	4 (9,09)	7	0,704

ME: Migraña episódica; MC: Migraña crónica; DT: Disfunción tubárica.

La magnitud de la asociación OR, de la DT clínica con los sujetos con MC y ME fue de 1,983 (IC 95%. 0,814 – 4,829) y p-valor de 0,1317. Al ajustar por el número de ataques incapacitantes/mes, edad y género, la presencia de DT clínica mostró una asociación favorecedora hacia MC, con un OR de 3,245 (IC 95%. 1,080 – 9,749), y p-valor de 0,036 (tabla XX). Esta asociación, también se mantuvo ajustando los valores por otras variables.

Tabla XX.- Estimación de la magnitud del efecto de DT clínica relacionado por grupo de ME y MC ajustado a otras covariables (modelo de regresión logística).

		OR	IC - 95%		p-valor
DT clínica (Sin ajustar)	<u>Modelo 1</u>	1,983	0,814	4,829	0,1317
DT clínica (ajustada)		3,245	1,080	9,749	<u>0,0360</u>
EDAD		1,042	0,994	1,092	0,0896
Género	<u>Modelo 2</u>	0,478	0,082	2,801	0,4135
Número de ataques incapacitantes/mes		1,624	1,268	2,079	0,0001

ME: Migraña episódica; MC: Migraña crónica; DT: Disfunción tubárica; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

Respecto a la valoración de la edad de los participantes con DT clínica y/o diagnóstica, no se obtuvieron diferencias entre los grupos a estudio (controles, ME y MC) (anexo 13).

El resto de características socio-demográficas y clínicas del grupo de casos, subdivididos en ME y MC, junto al valor del estadístico p, se exponen en la tabla XXI. En ella cabe reseñar, un mayor IMC en el grupo de pacientes con MC frente a los pertenecientes al grupo de ME. No fueron encontradas diferencias significativas en cuanto al nivel de estudios, etnia ni en relación a la variable “estrés subjetivo”, estando este último presente en el 75,9 % y 72,7% en el grupo de ME y MC respectivamente.

Tabla XXI.- Variables socio-demográficas en relación a tipo de migraña

	EPISÓDICA	CRÓNICA	p-valor
Muestra, n (%)	58 (56,86)	44 (43,14)	
EDAD (mediana y DE)	41,16 (10,32)	46,59 (11,98)	0,016*
Género, n (%)			0,425
Femenino	54 (93,1)	38 (86,4)	
Masculino	4 (6,8)	6 (23,6)	
IMC (mediana e IQR)	23,10 [21,80 - 25,21]	25,75 [22,98 - 29,15]	0,007*
Nivel de estudios (%)			0,065
Básicos	1 (1,8)	2 (4,5)	
Primarios	18 (31,6)	22 (50,0)	
Secundarios	18 (31,6)	14 (31,8)	
Universitarios	20 (35,1)	6 (13,6)	
Estrés, n (%)	44 (75,9)	32 (72,7)	0,896
Etnia, n (%)			0,254
Caucásica,	55 (95,8)	38 (86,4)	
Hispanoamericana,	3 (5,2)	6 (13,6)	
Africana	0	0	
Asiática	0	0	

DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartílico; IMC: Índice de Masa Corporal.

* p-valor significativo (obtenido mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney)

Segregando el grupo de casos, entre los que presentan DT clínica y los que no la presentan, e introduciendo las variables secundarias socio-demográficas, no fueron encontradas diferencia entre ambos grupos, por lo que, en nuestra muestra, la edad, género, IMC, nivel de estudios, ni presencia de estrés, pueden ser consideradas como un factor favorecedor de DT clínica (anexo 15).

En la figura 10, se presentan las diferentes variables socio-demográficas, junto al OR e Intervalo de Confianza (IC 95%) en cada una de ellas, para los grupos MC/ME y DT clínica sí/no. Únicamente, y como se presentó previamente, se aprecia una significación positiva en el grupo de MC, hacia una mayor edad e IMC.

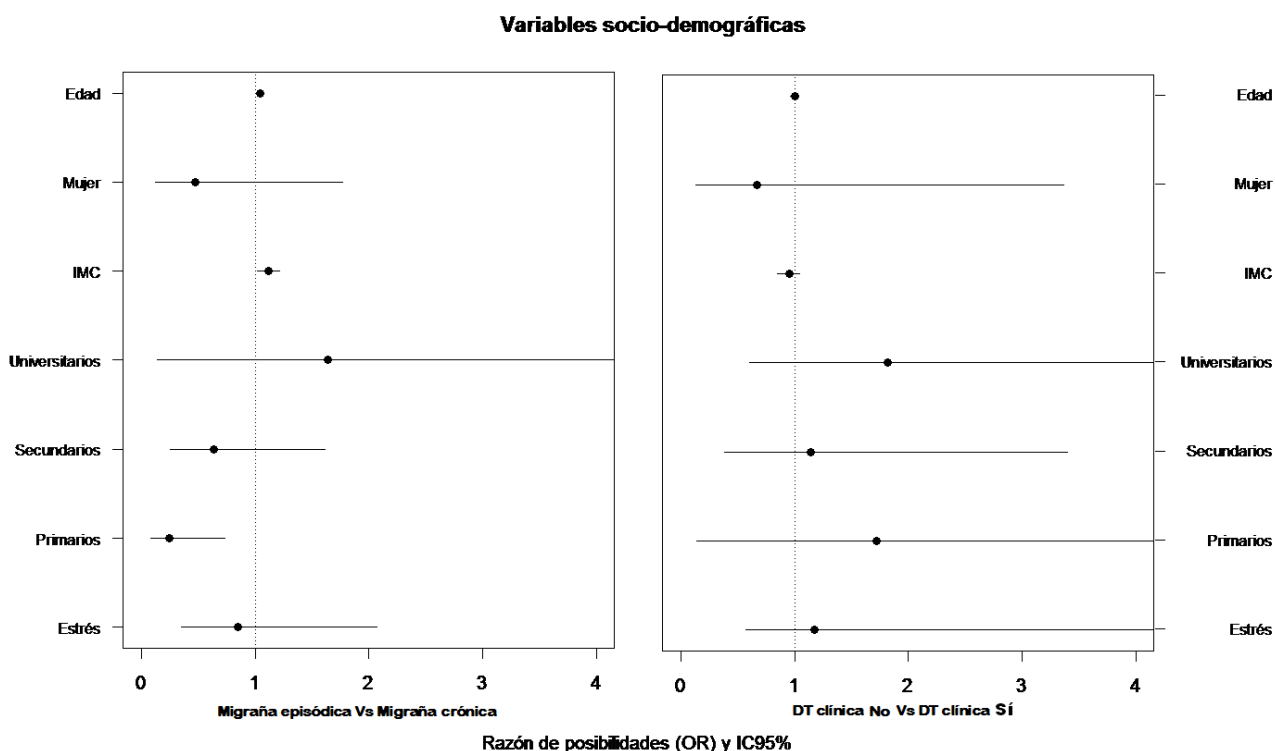


Figura 10. Diagramas de bosque. Comparación OR e IC (95%) en variables socio-demográficas. Las variables cualitativas (estudios universitarios, secundarios y primarios) pertenecientes a la categoría “nivel de estudios”, son expresada con respecto al grupo “estudios básicos” (categoría de referencia). En el grupo de MC se encuentra una relación positiva hacia las variables edad e IMC frente al grupo de ME, presentando un $OR > 1$. [OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; IMC: Índice masa corporal].

10.2.2.- Variables asociadas a las escalas

Las puntuaciones obtenidas en las diferentes escalas utilizadas, se reflejan en la tabla XXII, la cual se encuentra dividida por la variable tipo de migraña (ME/MC) y presencia/ausencia de DT clínica.

En el análisis estadístico por tipo de migraña, los pacientes que pertenecían al grupo de MC, mostraron unos valores significativamente peores en las escalas MIDAS (mediana de 48,5 frente a 31,5 en el grupo de ME), escala de depresión de Beck y estado de salud percibida por el propio paciente, en comparación con el grupo de ME. Los resultados en el test de ansiedad de Hamilton, en la escala de calidad de vida EQ-5D y el cuestionario HIT-6, no fueron significativos, aunque el p-valor es próximo a ello, mostrando una tendencia a peores valores en el grupo de MC (figura 11).

Realizando un subanálisis comparativo dentro del grupo de pacientes con ME, dividiéndolo entre los que presentaron entre 1 y 8 días de cefalea al mes (ME de baja y media frecuencia), y entre 9 y 14 días (ME de alta frecuencia), encontramos diferencia significativa a favor de este último grupo en las puntuaciones del cuestionario MIDAS y ansiedad de HAMILTON (anexo 16).

En el análisis de los datos según la presencia/ausencia de DT clínica, se encontró que los pacientes incluidos en el grupo con dicho factor, presentaron peor situación clínica según la escala MIDAS (mediana de 54 Vs. 33) y de ansiedad según escala de Hamilton (mediana de 23 Vs. 17) ($p < 0,05$) (tabla XXII).

En la figura 11, se muestran los OR e IC (95%), asociados a una puntuación concreta obtenida en las diferentes escalas utilizadas, para los grupos MC/ME y DT clínica sí/no. En ella, aparte de una peor puntuación en el cuestionario MIDAS, tanto en el grupo de MC como DT clínica, se hace patente:

- Un peor estado de salud percibido y puntuación en el cuestionario de Beck en el grupo de MC.
- Una puntuación más elevada en el cuestionario de Hamilton en el grupo con DT

clínica.

- Una clara tendencia a peores puntuaciones en el cuestionario HIT-6 y escala EQ-5D, a favor de los grupos de MC y DT clínica.

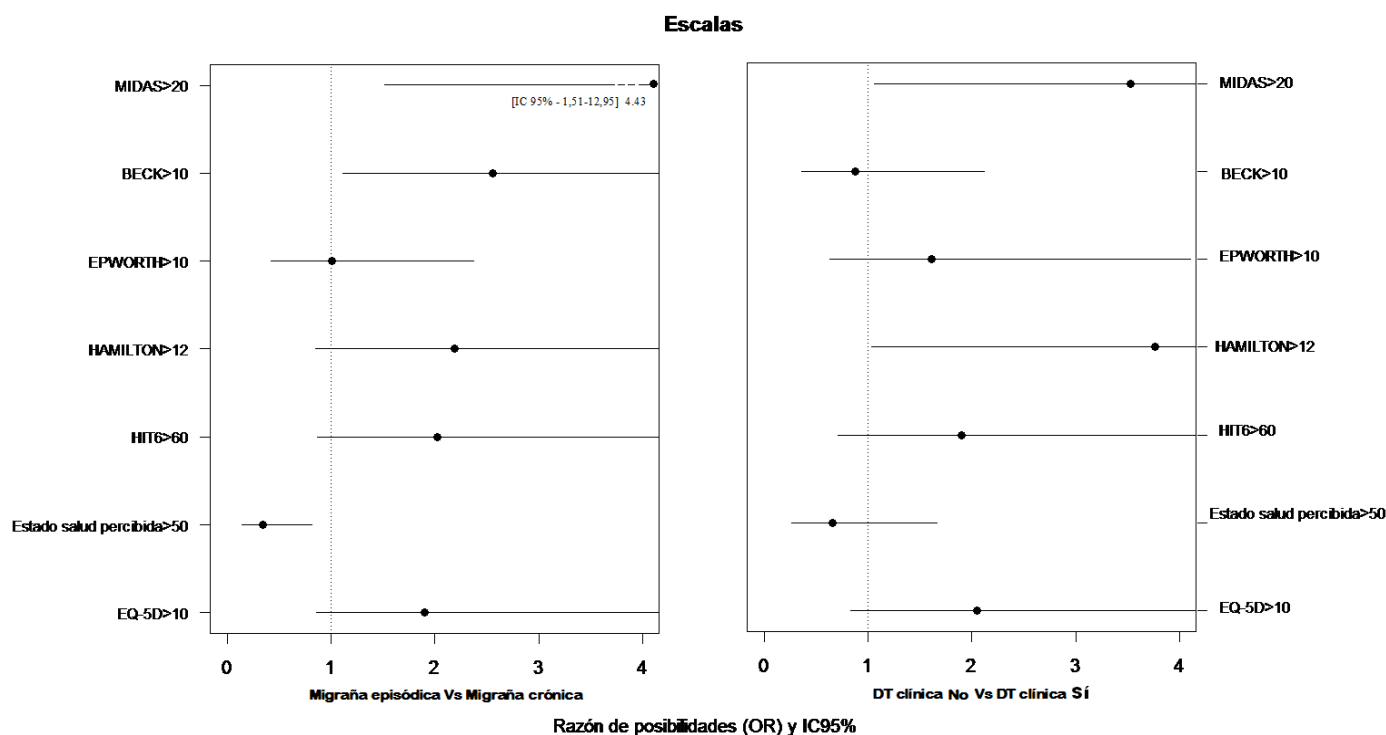


Figura 11. Diagramas de bosque. Comparación OR e IC (95%) en relación a puntuación obtenida en las diferentes escalas. Los resultados significativos en el grupo comparativo ME Vs MC fueron puntuación MIDAS > 20, Beck > 10 y peor estado de salud percibido a favor del grupo con MC. Los resultados significativos en el grupo de DT clínica no Vs DT clínica sí, fueron MIDAS > 20 y Hamilton > 12 a favor del grupo con DT clínica. [OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza].

En la figura 12, conformada por cuatro columnas apiladas, se puede observar, cómo según los datos recogidos de los diferentes subgrupos de pacientes (ME Vs MC y DT clínica sí Vs DT clínica no), segregados por diferentes rangos de puntuación MIDAS, se muestra una significativa tendencia creciente a mayor número de sujetos con muy grave discapacidad en los grupos de MC y DT clínica ($p < 0,05$), frente a los de ME y ausencia de DT clínica.

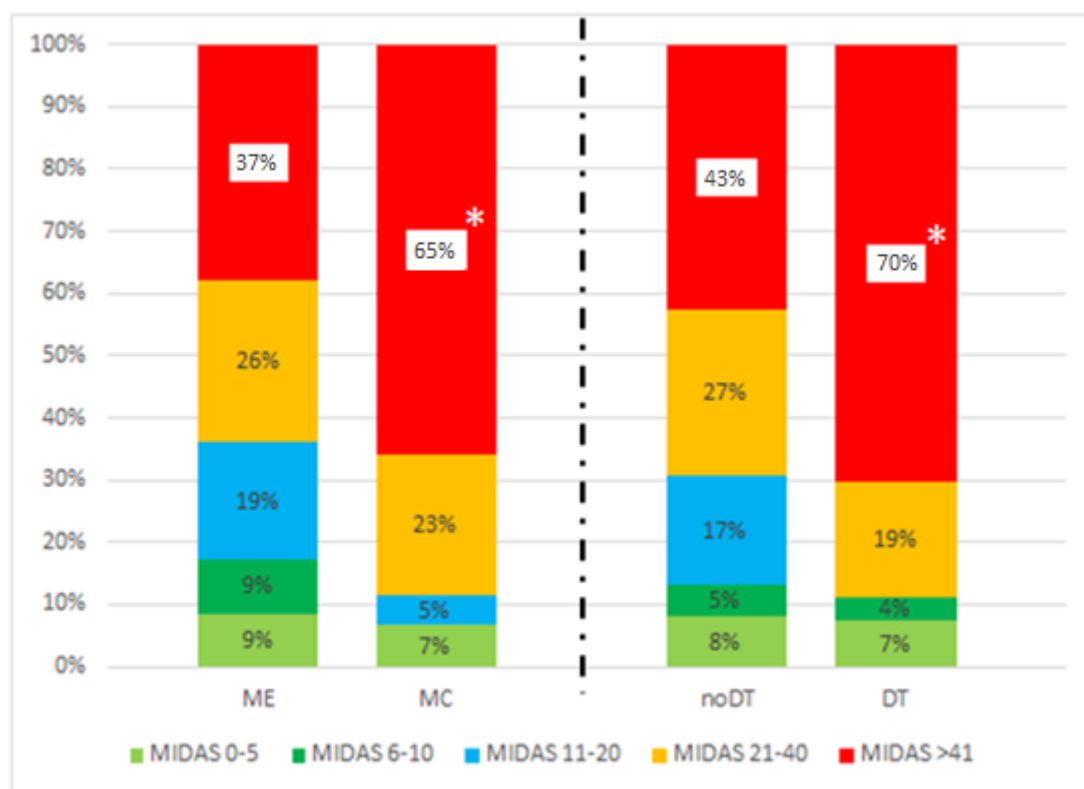


Figura 12. Columnas apiladas: Comparación puntuación MIDAS en cada subgrupo de estudio (ME Vs MC y DT clínica no Vs DT clínica sí). Estratificación MIDAS: ≤ 5 puntos - ausencia o pequeña discapacidad; 6 a 10 puntos - discapacidad leve; 11 a 20 puntos - discapacidad moderada; 21 a 40 puntos - discapacidad grave; ≥ 41 puntos - discapacidad muy grave. [DT: disfunción tubárica].

* Valor significativo

Tabla XXII.- Escalas valoración migraña, de calidad de vida, de ánimo y somnolencia diurna en relación a la DT clínica

	EPISÓDICA	CRÓNICA	No DT clínica	Sí DT clínica
Muestra, n (%)	58 (56,86)	44 (43,14)	75	27
MIDAS (mediana e IQR)	31,50* [14,25 - 58,00]	48,50* [32,25 - 72,75]	33,00* [19,00 – 56,00]	54,00* [35,50 – 72,00]
BECK (mediana e IQR)	10,00* [5,25 - 15,00]	15,00* [8,75 - 21,25]	12,00 [6,00 – 18,00]	11,00 [7,50 – 17,50]
EPWORTH (mediana e IQR)	6,50 [4,00 – 11,00]	6,00 [2,00 – 11,00]	6,00 [3,00 – 11,00]	7,00 [3,00 – 11,00]
HAMILTON (mediana e IQR)	17,00 [10,00 – 23,75]	21,50 [15,00 - 25,25]	17,00* [10,00 – 24,00]	23,00* [19,00 – 31,00]
HIT6 (mediana e IQR)	61,00 [56,25 – 65,00]	64,00 [59,75 - 67,25]	62,00 [57,00 – 65,00]	65,00 [60,50 - 67,00]
Estado salud percibido (mediana e IQR)	75,00* [60,00 – 83,75]	60,00* [45,00 - 71,25]	70,00 [50, 00 – 80,00]	65,00 [47,50 – 80,00]
EQ-5D (mediana e IQR)	10,00 [8,25 – 12,00]	11,00 [9,00 - 13,00]	10,00 [9,00 – 12,00]	11,00 [9,50 - 13,00]

IQR: Rango intercuartílico; DT: Disfunción tubárica.

* p valor significativo

10.2.3.- Variables descriptivas de la migraña

En la tabla XXIII, se muestran las diferentes variables analizadas respecto a las características descriptivas de la migraña en cada subgrupo de casos (izquierda), y segregada por DT clínica (derecha).

El número de ataques invalidantes, fue inferior en el grupo de ME frente al de MC, en el cual se observa un amplio Rango Intercuartílico (IQR), desde los 3, hasta los 10 ataques al mes. La intensidad media de los ataques, fue igualmente superior en el grupo de MC. No fueron encontradas diferencias significativas en el padecimiento de migraña con aura, abuso de analgésicos ni antecedentes familiares de migraña, entre los pacientes con ME y MC. Se encontró correlación positiva (0,33; p-valor = 0,028) entre el IMC y el número de ataques incapacitantes en los pacientes con MC.

Realizando un subanálisis comparativo dentro del grupo de pacientes con ME, dividiéndolo entre los que presentaron de 1 y 8 días de cefalea al mes (ME de baja y media frecuencia) y de 9 y 14 días (ME de alta frecuencia) (anexo 16), fueron encontradas diferencias, a favor del grupo de *ME de alta frecuencia* en las variables “intensidad de los ataques” y “abuso de fármacos”.

Los pacientes que padecían DT clínica, presentaron una mayor duración media de los ataques de migraña (mediana de 36 frente a 48 horas). Sin embargo, no fueron encontradas diferencias en cuanto a presencia de aura asociada a la migraña, mayor abuso de analgésicos, mayor número de ataques o intensidad de los mismos.

En la figura 13, se exponen los OR e IC (95%) asociados a cada una de las variables descriptivas de la migraña utilizadas en el estudio, que al igual que en la tabla XXIII, muestra una significación en los valores correspondientes a las variables “días de cefalea al mes”, “número de ataques incapacitantes” e “intensidad de los ataques” a favor del grupo con MC; y mayor “duración de los ataques” en el grupo con DT clínica.

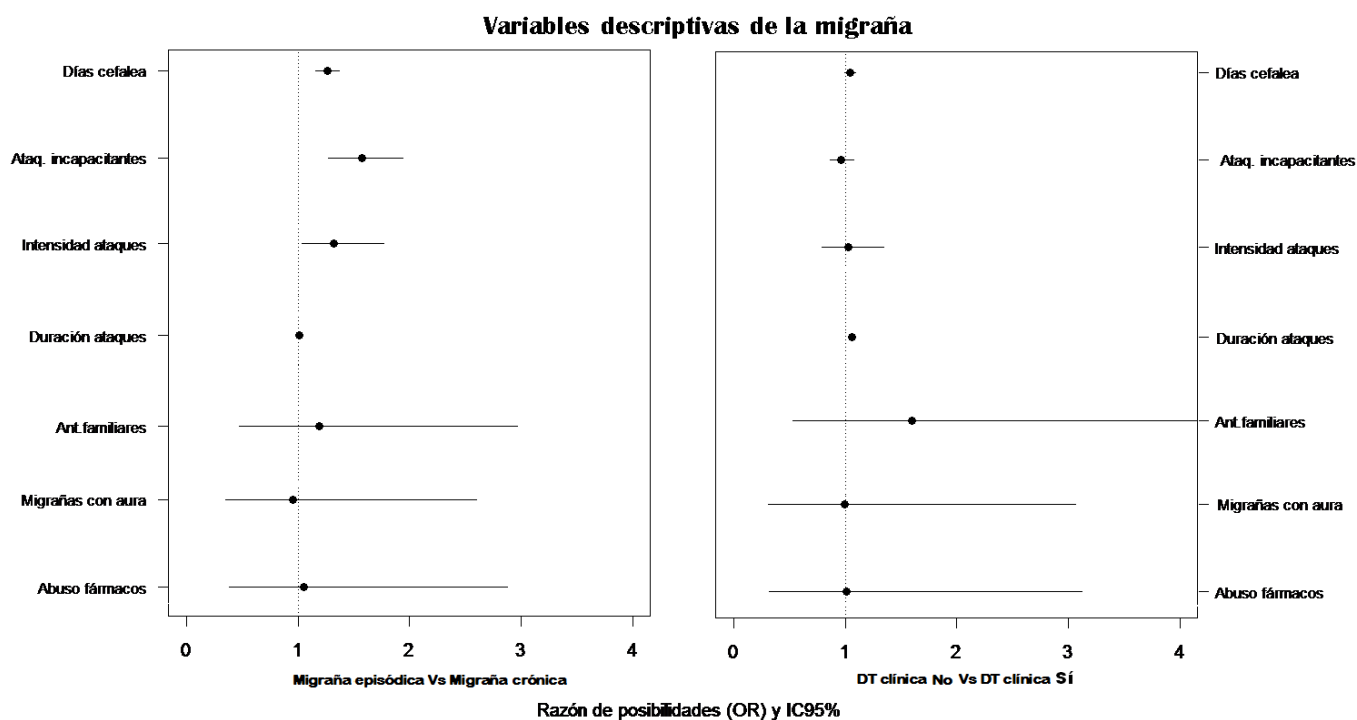


Figura 13. Diagramas de bosque. Comparación OR e IC (95%) en relación a las variables descriptivas de la migraña. Los resultados significativos en el grupo comparativo ME Vs MC fueron días de cefalea/mes, ataques incapacitantes, e intensidad de los ataques a favor del grupo de MC; y en el grupo de DT clínica no Vs DT clínica sí, una mayor duración de los ataques en el grupo de DT clínica. [OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; ME: migraña episódica; MC: migraña crónica; DT: Disfunción tubárica].

Tabla XXIII.- Variables descriptivas de la migraña en relación al tipo de migraña y presencia de DT clínica

	EPISÓDICA	CRÓNICA	No DT clínica	Sí DT clínica
Muestra, n (%)	58 (56,86)	44 (43,14)	75 (73,53)	27 (26,47)
Días cefalea/mes (mediana e IQR)	10,00* [8,00 - 14,00]	23,50* [18,00 - 30,00]	15,00 [10,00 - 23,00]	20,00 [14,50 - 25,00]
Ataques incapacitantes/mes (mediana e IQR)	2,00* [2,00 - 4,00]	5,50* [3,00 - 10,00]	3,00 [2,00 - 5,50]	3,00 [2,00 - 5,50]
Intensidad media ataques (0-10) (mediana e IQR)	8,00* [7,00 - 9,00]	9,00* [8,00 - 10,00]	8,00 [8,00 - 9,50]	9,00 [8,00 - 10,00]
Duración media del ataque (mediana e IQR)	36,00 [24,00 - 48,00]	48,00 [24,00 - 72,00]	36,00* [24,00 - 48,00]	48,00* [24,00 - 72,00]
Antecedentes familiares (%)	43 (74,1)	34 (77,3)	55 (73,3)	22 (81,5)
Migraña con aura (%)	11 (19,0)	8 (18,2)	14 (18,7)	5 (18,5)
Abuso fármacos (%) (según ICHD-III)	47 (81,0)	36 (81,8)	61 (81,3)	22 (81,5)

IQR: Rango intercuartílico; ICHD-III: International Classification of Headache Disorders -III

* p valor significativo

11.- DISCUSIÓN

11.- DISCUSIÓN

11.1.- Traducción y adaptación del cuestionario “Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) a lengua española (ETDQ-7ve).

11.1.1.- Tamaño muestral

En vista a los resultados del trabajo de adaptación del ETDQ-7ve, sus similitudes estadísticas con el artículo original de McCoul [93] y en relación al grado de significación obtenida con limitados tamaños muestrales en el resto de trabajos de traducción y adaptación del ETDQ-7 en las diferentes lenguas (tabla XXV), consideramos que los 36 sujetos incluidos en el presente manuscrito, nos han permitido obtener un buen poder estadístico, para proseguir con el resto de objetivos programados.

11.1.2.- Cuestionario de disfunción tubárica de Eustaquio de 7 ítems, versión española (ETDQ-7ve).

El ETDQ-7 es un autocuestionario validado para el cribado de DT en lengua inglesa [93] y posteriormente, en diversas lenguas, como son la holandesa [106], la alemana [105] y española [108] entre otras. Tanto en su versión original, realizada por McCoul y cols. en 2012, como en la versión propuesta por nosotros (ETDQ-7ve), los parámetros estadísticos de sensibilidad y especificidad fueron del 100% para el diagnóstico de DT. Esto hace del cuestionario una herramienta muy útil y sencilla para la valoración de esta entidad.

En la tabla XXIV se exponen comparativamente los valores medios de las puntuaciones obtenidas con el cuestionario ETDQ-7ve de nuestro estudio, con los del trabajo original de McCoul [93], y las traducciones en holandés [106] y alemán [105], donde se evidencia una muy buena discriminación entre personas sanas y enfermas.

Tabla XXIV.- Medias de las puntuaciones del cuestionario ETDQ-7 en diversos artículos

	ETDQ-7ve	ETDQ-7 [93]	Versión holandesa [106]	Versión alemana [105]
Grupo de controles	8	9,1	9,91	8,67
Grupo de casos	28,28	29,3	25,77	24,7
ABC (figura 14)	1,00	1,00	0,95	0,98

ETDQ-7ve: Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire versión española; ABC: Área Bajo la Curva.

Teixeira y cols. [104], realizaron en 2018, un estudio con 55 sujetos (25 controles y 30 casos), en el que comparaban la precisión diagnóstica del ETDQ-7, frente a diferentes pruebas diagnósticas de DT (PEq5 en el grupo de pacientes con membrana timpánica intacta, y el test de *Inflation-Deflation* en aquellos sujetos con membrana timpánica no intacta [se remite al lector al apartado 6.2.2.2]), resultando un ABC de 0,68 (95% IC 0,53-0,83), que aumentaba hasta 0,72 en el grupo de pacientes que presentaban una membrana timpánica íntegra. Siguiendo esta dirección, y para mejorar la precisión del presente trabajo, se resalta como uno de los criterios de exclusión, la presencia de alteración en la integridad de la membrana timpánica (apartado 9.2.1, tabla IX).

En la figura 14, se representa comparativamente la curva ROC obtenida en nuestro estudio, con las pertenecientes a los trabajos publicados actualmente en la literatura [93, 104–106, 108]. Se observa una gran similitud con las de los estudios de McCoul [93], Van Roeyen [106] y Schröder [105], moderada con la de Teixeira [104], y en menor medida con la de Herrera [108].

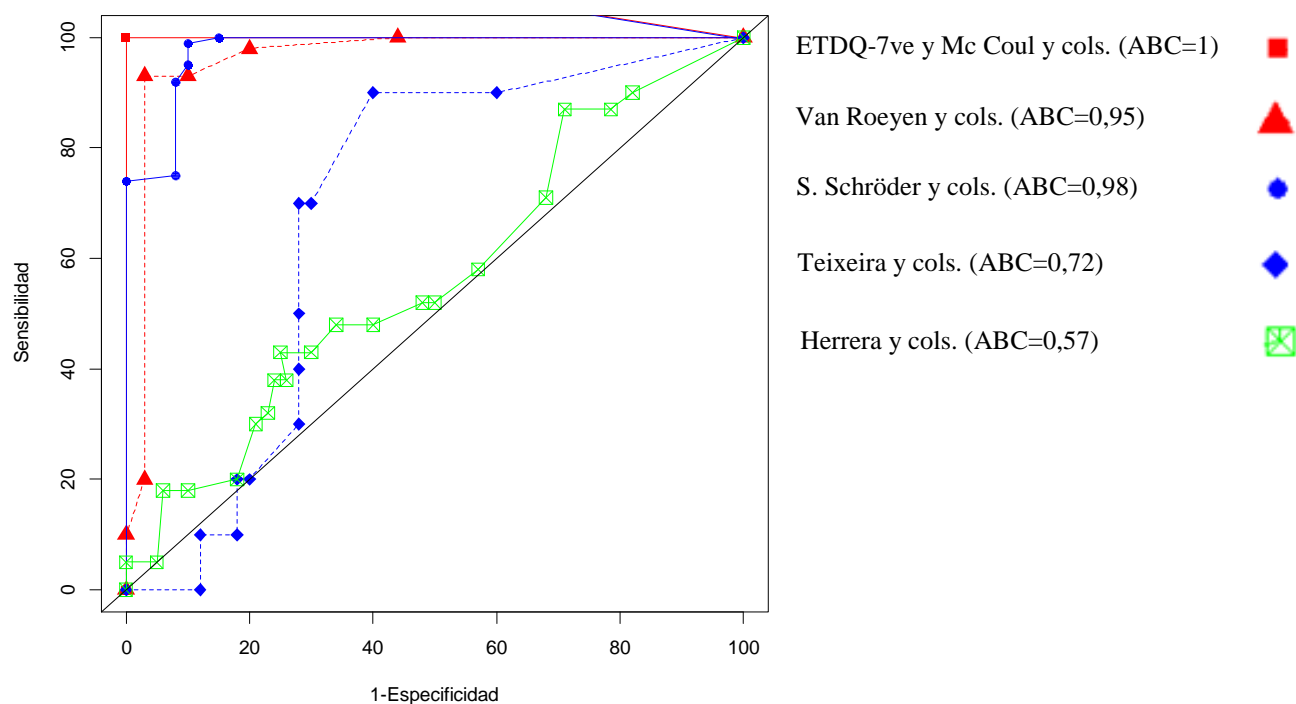


Figura 14. Comparación de la curva ROC del ETDQ-7ve, con las obtenidas en los diferentes artículos expuestos previamente.

A pesar de los buenos resultados estadísticos en el cribado de DT mediante el uso del ETDQ-7 en versión inglesa y en las diferentes lenguas expuestas, existe cierta disparidad en los datos obtenidos en los artículos revisados. Los principales motivos para dicho hallazgo se exponen en la tabla XXV.

Tabla XXV.- Criterios relacionados con la variabilidad en los resultados estadísticos en los diferentes artículos de evaluación del ETDQ-7.

Diferentes objetivos	<p>Eficacia del ETDQ-7 en DT patulosa (distendida) [107]</p> <p>Validación del ETDQ-7 en lengua española [108]</p> <p>Evaluación del ETDQ-7 en lengua inglesa [104]</p> <p>Validación del ETDQ-7 en lengua alemana [105]</p> <p>Validación del ETDQ-7 en lengua holandesa [106]</p> <p>Proposición del “Eustachian Tube score” para despistaje de DT [130]</p>
Variabilidad de tamaño muestral y relación controles/casos	<p>50 sujetos (30 controles y 20 casos) [87]</p> <p>75 sujetos (25 controles y 50 casos) [93]</p> <p>55 sujetos (25 controles y 30 casos) [104]</p> <p>143 sujetos (100 controles y 43 casos) [105]</p> <p>61 sujetos (22 controles y 39 casos) [106]</p> <p>51 sujetos (15 controles y 36 casos) [107]</p> <p>125 sujetos (50 controles y 75 casos) [108]</p>
Diferente metodología	<p>No diferenciación entre DT obstructiva y patulosa [93, 105, 108]</p> <p>Uso de cuestionarios diferentes (“ETDQ-7” [105–109], “Eustachian Tube score” [130])</p> <p>Diferenciación membrana timpánica íntegra o no íntegra [104, 108]</p> <p>Grupo de casos y controles no pareado por edad y género [106, 108]</p> <p>División grupo de casos por patología nasal u ótica [108]</p>
Diferentes criterios de selección	<p>Edad de reclutamiento variable (incluso entre casos y controles):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Límite inferior (años): 6 [109], 14 [130], 16 [107], 18 [107], 21[106] - Límite superior (años): 59 [106], 79 [107], 86 [106]
Diferente <i>gold estándar</i> diagnóstico	<p>Timpanometría [93, 108]</p> <p>Tubomanometría [105, 108, 130]</p> <p>Test de Inflation-Deflation y PEq5 [109]</p>

ETDQ-7: Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire; PEq5: Test de cámara de presión tras 5 degluciones seguidas.

Como se expuso en el apartado 6.2.1.1, en el año 2018, Herrera y cols. [108], publicaron en la revista Acta Otorrinolaringológica Española, una adaptación en español, del cuestionario ETDQ-7 original [93]. Se llevó a cabo a través del método de traducción-retrotraducción. Al igual que en nuestro trabajo, la timpanometría fue considerada como el gold estándar para el diagnóstico de DT, si bien, añadían la tubomanometría (ver apartado 6.2.2.2), como otra prueba complementaria valiosa en su valoración. En la tabla XXVI se expone la comparación entre la validación en lengua española propuesta por el grupo de Herrera (derecha), con la de nuestro trabajo (izquierda), observándose una gran similitud semántica entre ambas. No obstante, la presentada en esta tesis doctoral es una adaptación más literal al cuestionario original, el cual al ser considerado un autocuestionario, podría permitir una mejor comprensión de los enunciados por parte de los pacientes. En la metodología del trabajo de Herrera, se realizaron 3 grupos, 1 grupo de controles y 2 grupos de casos (pacientes con patología ótica y pacientes con patología nasal). La puntuación media del ETDQ-7 en el grupo de controles fue de 9,96 (DE 2,8), en el grupo de casos con DT de causa ótica, de 20,44 (DE 8,5) y en caso de DT de causa nasal, una puntuación de 13 (DE 6,7). Al igual que en nuestros resultados, permite una muy buena discriminación entre sujetos sanos y enfermos en el grupo de pacientes con DT de etiología ótica, no así en el grupo de etiología nasal.

La utilidad del cuestionario ETDQ-7 frente al diagnóstico clínico por criterios ORL (tabla IV), se centra preferentemente en sus excelentes parámetros estadísticos, y en que no es necesario tener ningún conocimiento de la temática otorrinolaringológica, para poder realizar dicho diagnóstico con una gran precisión. Por contra, algunos pacientes tienden a puntuar al alza alguno de los ítems, respondiendo a ellos cómo si presentasen de forma activa dicha sintomatología, y no en respuesta a la cláusula “de forma habitual”.

Tabla XXVI.- Comparación cuestionario de disfunción tubárica de 7-ítems en lengua española.

ETDQ-7ve	Herrera y cols. [108]
De forma habitual (desde hace más de 1 mes), ¿cuánto y cuál de los siguientes síntomas le ha supuesto a usted un problema?	Durante el pasado mes, cómo de molestos le han resultado los siguientes síntomas
1. ¿Presión en los oídos?	1. ¿Presión en el oído?
2. ¿Dolor en los oídos?	2. ¿Dolor en el oído?
3. ¿Sensación de taponamiento en los oídos o de estar “bajo el agua”?	3. ¿Tiene sensación de taponamiento?
4. ¿Síntomas auditivos cuando tiene un resfriado o sinusitis?	4. ¿Síntomas en el oído cuando tiene catarro o sinusitis?
5. ¿Sonidos de clic o de pequeños chasquidos en los oídos?	5. ¿Chasquido de apertura en el oído?
6. ¿Pitido o zumbido en los oídos?	6. ¿Zumbido en el oído?
7. ¿Sensación de que su audición está amortiguada o reducida?	7. ¿Disminución de la audición?

11.2.- Disfunción tubárica en pacientes con migraña episódica y migraña crónica

11.2.1.- Tamaño muestral

Se recogió una *muestra de conveniencia* según el tiempo establecido de 3 meses para el reclutamiento de pacientes, asegurándose coger un mínimo de 70 sujetos en el grupo de controles, para una prevalencia estimada de DT poblacional del 0,6 al 5% [86, 87], y 60 pacientes en el grupo de casos (30 sujetos con ME y 30 sujetos con MC).

Tanto el grupo de controles, como el de casos, presentan unas características socio-demográficas y resto de variables secundarias, similares a la de los estudios poblacionales. A la vista de los resultados expuestos, se infiere un suficiente tamaño muestral en cada uno de los grupos.

11.2.2.- Características Socio-Demográficas

a) Género

Comparando en el presente trabajo la proporción de sujetos con ME y MC respecto al género (ratio mujer/hombre en grupo ME = 13,50; ratio mujer/hombre en grupo MC = 6,33), con los diferentes estudios poblacionales de prevalencia de migraña publicados en la literatura médica, se puede observar una sobrerrepresentación del género femenino. En la tabla XXVII se muestran diversas publicaciones relevantes con elevado número de participantes, en las que la proporción por género en los grupos de ME y MC, varía desde 2,8 a 5 y 3,7 a 5,9 respectivamente, a favor del género femenino. Esta discrepancia encontrada en el grupo de ME, supone un sesgo de selección, probablemente debido al reducido tamaño muestral.

Tabla XXVII.- Distribución de pacientes migrañosos en diferentes estudios en relación al tipo de migraña y género

	ME (nº pacientes)		MC (nº pacientes)		Ratio mujer/hombre	
	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	ME	MC
Buse DC, Manack A, y cols. 2010 [46]	8.469	2.117	515	140	4,00	3,68
Yang M, Rendas-Baum R, y cols. 2011 [125]	553	158	109	20	3,50	5,45
Blumenfeld AM, Varon SF, y cols. 2011 [28]	6.862	1.365	427	72	5,03	5,93
Rojo E, Pedraza MI y cols. 2015 [131]	602	213	356	78	2,82	4,6

ME: migraña episódica; MC: migraña crónica.

Como se expuso en *resultados* (apartado 10.2.1 y anexo 15), fue realizado un subanálisis por género de los pacientes diagnosticados de DT clínica (n 27), resultando 25 mujeres (92,6%) y 2 hombres (7,4%), frente a las 67 mujeres (89,3%) y 8 hombres (10,7%), que no obtuvieron dicho diagnóstico, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos (p n.s.). De esta forma, en nuestro trabajo el género no parece ser un factor asociado a DT clínica.

b) Edad

Según los datos expuestos en la tabla XVI, el subgrupo de pacientes con MC presentaba una mayor edad media que el conformado por los pacientes con ME. Estos datos serían compatibles con la idea de migraña como una enfermedad progresiva y escalonada que suele requerir tiempo para desarrollarse, evolucionando desde una ME infrecuente a una ME frecuente, y posteriormente hacia una MC [9, 10, 32, 35]. A pesar de dicha linealidad evolutiva, actualmente se sabe que algunos pacientes debutan directamente con una MC sin pasar por el diagnóstico previo de ME, o saltando alguna de sus fases intermedias [10].

Otra explicación para dicho resultado, podría ser, al igual que se hipotetiza en un trabajo realizado por Buse y cols. [29], que los pacientes con MC presenten un aumento de la

frecuencia relativa de episodios de cefalea mensuales asociados a la edad, debido a que los sujetos con ME tienden a remitir con el paso del tiempo.

Nuestros resultados se ven reafirmados en diferentes artículos de relevancia (tabla XXVIII), encontrándose igualmente, una mayor edad en los sujetos que padecían MC, frente a los de ME.

Tabla XXVIII.- Distribución de pacientes migrañosos en diferentes estudios en relación con la edad

Artículos	Edad media (ME)	Edad media (MC)	p-valor
Buse DC, Manack A, y cols. 2012 [27]	50,1 (12,1 DE)	52,3 (12,2 DE)	0,002
Buse DC, Manack A, y cols. 2010 [46]	46 (13,8 DE)	47,7 (14 DE)	< 0,05

ME: migraña episódica; MC: migraña crónica; DE: desviación estándar; cols.: colaboradores.

De forma similar a los estudios expuestos en la tabla previa, en el año 2011, Katsarava y cols. [36], publicaron en la revista Cephalalgia un artículo en el cual se segregaba la población migrañosa en un subgrupo con MC, otro con ME de alta frecuencia (9-14 días/mes) y otro con ME de media y baja frecuencia (1-8 días/mes), encontrándose que los sujetos del grupo con MC eran significativamente mayores que los incluidos en los 2 grupos con ME, sin encontrar diferencias en cuanto a la edad entre ambos.

c) Resto de variables Socio-Demográficas:

- IMC

Son numerosos los artículos médicos direccionados hacia el estudio del sobrepeso y obesidad como factores asociados con las diferentes características de las cefaleas. Al igual que en los resultados obtenidos, en los cuales los pacientes con MC presentan un IMC más elevado que los de ME, existen otros trabajos en PubMed, en los que el sobrepeso (IMC 25-29.9) y la obesidad ($IMC \geq 30$) se asocian a la

presencia de cefalea crónica diaria, llegando a observarse en algunos trabajos, un OR de 3 y 5 respectivamente, frente a sujetos con peso normal (IMC 18.5-24.9) [61]. Bigal y Lipton, publicaron en 2006 un artículo en el que concluían la existencia de una mayor relación de la obesidad con la MC, frente a otros tipos de cefalea no migrañosa [69].

Al igual que sucede en nuestro trabajo, Bigal presentó en 2006 otro artículo llamado *Obesity and migraine* [70], en el cual eran evaluados 30.215 sujetos, concluyendo con la existencia de una relación creciente y positiva entre el IMC y una mayor intensidad de los ataques de migraña.

En el presente estudio, al no ser encontradas diferencias en cuanto al IMC en los pacientes divididos por la presencia o ausencia de DT clínica, no podemos introducir la obesidad como factor asociado a la DT en nuestra muestra.

- Nivel de estudios

No fueron halladas diferencias entre los pacientes con MC y ME, no obstante, el valor p fue próximo a la significación ($p\ 0,065$), a favor de un menor grado formativo en los pacientes con MC frente a los diagnosticados de ME. Tanto en el artículo de Blumenfeld y cols., publicado en la revista *Cephalalgia* [28], como en el de Ferrari y cols., en *Headache* [48], se concluye un menor nivel educativo en el grupo de pacientes con MC.

A tenor de los resultados, sería muy posible alcanzar la reseñada significación de los datos, aumentando el tamaño muestral.

- Estrés

Aunque en nuestro estudio, esta variable secundaria no muestre ningún grado de correlación con el tipo de migraña que presenta el paciente, ni con la presencia de DT, en la literatura sí que encontramos algunos artículos que demuestran dicha asociación, tanto hacia aumento del número de días de cefalea/mes [71], como dirigido hacia un peor pronóstico de la migraña [72].

En un artículo publicado por Buse y cols., en 2012 [27], la proporción de estrés entre los pacientes con MC (23,6%) era aproximadamente el triple que entre los pacientes con ME (8,5%).

Posiblemente, la falta de correlación entre los datos sea debida al reducido tamaño de nuestra muestra.

- Etnia

Existe diversidad de resultados en la literatura en cuanto a la implicación de la raza en el pronóstico de la migraña. Blumenfeld y cols., publicaron en 2011 un trabajo multicéntrico con un total de 499 pacientes con MC y 8.227 con ME, en el cual se demostraron diferencias significativas en cuanto a la etnia, como factor asociado al tipo de migraña, con una mayor representación de la raza caucásica en el grupo de MC, frente a una mayor representación asiática en el grupo de ME ($p < 0,001$) [28]. Sin embargo, Buse, Manack y cols., en un artículo publicado en 2012, con 373 pacientes con MC y 6.554 con ME, concluyeron con la ausencia de implicación de la etnia en dicho pronóstico [27]. Si bien, la interpretación de dichos resultados debe ser cautelosa, ya que la estratificación de los pacientes en relación a la raza, fue diferente en sendos artículos (Blumenfeld y cols.: caucásica, asiática,

negra, latino-americana, otra y no responde; Buse, Manack y cols.: caucásica, africana/americana y otra/no responde).

Nuestros resultados no encuentran una diferencia estadísticamente significativa en relación al tipo de migraña ni la presencia de DT respecto a la etnia. No obstante, el bajo tamaño muestral, puede ser un factor a tener en cuenta en dicha observación.

11.2.3.- Variables descriptivas de la migraña

Tal y como ha sido desarrollado en el apartado de resultados, de los 102 pacientes con criterios de inclusión para el estudio, 58 presentaban una ME y 44 una MC. Esta relación 1,32:1 (ME/MC) es totalmente artificial si atendemos a la realidad, ya que la prevalencia estimada de la MC es de un 1,4 a 2,2% [29, 40, 41], frente a un 12% para la ME [39]. En la tabla XXIX se muestran diferentes estudios poblacionales, con elevado número de participantes, en el que se observa una relación de aproximadamente 17 pacientes a 1 entre ME y MC. Esta proporción parecería bastante razonable, entendiendo la Migraña como una enfermedad progresiva, en la que no todos los pacientes que padecen una ME acaban evolucionando hacia una MC, sino que sólo progresa un pequeño porcentaje de ellos [32, 37].

En nuestro trabajo, al ser extraída la muestra de pacientes de una consulta de cefaleas refractarias, explicaría el sesgo de selección de aquellos pacientes migrañosos que se encontraban con peor situación clínica, esto es mayor número de pacientes con MC y la selección de aquellos pacientes con ME con mayor discapacidad, esto es, una pequeña proporción de los pacientes con ME.

Tabla XXIX.- Distribución de pacientes migrañosos en diferentes estudios en relación al tipo de Migraña

Artículos	ME	MC	Total	Ratio ME/MC
Serrano D, Manack AN, y cols. 2013 [30]	6.297	373	6.670	16,9
Blumenfeld AM, Varon SF, y cols. 2011 [28]	8.227	499	8.726	16,5
Buse DC, Manack A, y cols. 2010 [46]	11.249	655	11.904	17,2

Los resultados comparativos de las variables descriptivas que mostraron un grado de significación entre el grupo de pacientes con ME y MC (días de cefalea/mes, número de

ataques incapacitantes/mes, e intensidad media de los ataques), coinciden con lo expuesto en distintos estudios poblacionales [28, 29].

En este punto, es interesante resaltar, tal y como se expuso en el apartado de resultados, cómo en el grupo de pacientes con DT clínica, la duración media del ataque fue 12 horas superior a la de los pacientes sin DT. Dicha mayor duración, parece independiente del tipo de migraña que presentaba el paciente, ya que según muestra la tabla XXIII, no fueron encontradas diferencias significativas en la duración del ataque entre el grupo de ME y MC. Esto podría señalar a la DT clínica, como un factor independiente del tipo de migraña para poder identificar a aquellos pacientes con riesgo de padecer episodios migrañosos más prolongados. Si bien, este resultado debe ser tomado con cautela, puesto que el bajo tamaño muestral podría haber interferido en dicho hallazgo.

Respecto a la variable *abuso de fármacos*, en la literatura encontramos artículos que describen un porcentaje del 60-66% en el grupo de MC ((Rojo, 2015 [132] y Colás, 2004 [133]) y otros que muestran cifras próximas al 80% (Tepper, 2002 [67] y Bigal, 2004 [66]), siendo estas últimas similares a las obtenidas en este trabajo. Dicho porcentaje se mantuvo sin cambios significativos entre los pacientes pertenecientes al grupo de ME. La similitud en la frecuencia de abuso analgésico entre los pacientes con MC y ME, podría deberse a que la mayoría de los pacientes con ME que fueron reclutados, pertenecían al espectro con peor situación clínica (mediana 10 días de cefalea/mes). No hubo diferencias respecto a la presencia de este ítem en relación a la variable DT clínica.

11.2.4.- Variables asociadas a las escalas.

- **MIDAS:** Cómo era de esperar, los pacientes con MC presentaron unos valores significativamente más elevados que los de ME, conllevando con ello, mayor grado de discapacidad [28]. De la misma manera, y como parte de uno de los objetivos secundarios, fue evidenciada una peor situación clínica, según puntuación MIDAS, en el grupo de pacientes que presentaron DT clínica. Tanto la puntuación, como el intervalo de confianza de este grupo de pacientes con DT clínica, fue superior al de los pacientes con MC. Estos resultados indican que, independientemente del tipo de migraña, los pacientes que presentan DT clínica tenían mayor grado de discapacidad que los que no la presentaron.

En un trabajo realizado por Bigal y cols. [7], publicado en 2008 en *Neurology*, la mediana de los resultados obtenidos en el cuestionario MIDAS en los grupos de pacientes con ME y MC, fue de 10 y 63,4 puntos, respectivamente. Esto, es un valor significativamente distinto al nuestro, el cual resultó ser de 31,5 en el grupo de ME y 48,5 en el de MC. La mayor diferencia encontrada fue en el grupo de ME, el cual, al haber sido extraído de una muestra poblacional, representaba a la media de los pacientes con ME, incluyendo en este grupo, tanto de baja, media, como de alta frecuencia. Sin embargo, y cómo se describió en material y métodos, el grupo de ME utilizado en el presente trabajo, es únicamente representativo de los pacientes con ME con peor situación clínica.

- **Estado Salud percibido:** Reflejo de lo presentado en numerosos trabajos, los pacientes con MC, tuvieron un peor estado de salud percibido [45]. Sin embargo, llama la atención, que aunque el grupo de pacientes con DT clínica presentaba una peor puntuación MIDAS, no fueron encontradas diferencias en cuanto al estado de salud percibido, si bien, la mediana de este grupo fue de 5 puntos inferior (peor estado salud

percibido) al de los pacientes sin DT. Esta falta de significación, podría deberse probablemente a un insuficiente tamaño muestral.

- **HIT-6:** La puntuación obtenida mediante este test, no permitió encontrar diferencias significativas ni entre el subgrupo formado por ME/MC ni por la presencia de DT clínica, si bien, los valores resultantes marcan una tendencia superior en los pacientes con MC (64 Vs 61 puntos). Según diferentes artículos, entre los cuales destaca el realizado por Buse, Manack y cols., publicado en 2012 en Headache [27], la puntuación de los pacientes con ME y MC fue de 58 y 63,7 respectivamente (OR 5,88 (IC 95% 4,97-6,78. $P = 0,0001$). En ese trabajo, no fue incluido el cuestionario MIDAS en su metodología, por lo que no podemos comparar la variación de puntuación entre ambas escalas.

Una posible explicación, por la cual no se han encontrado diferencias entre los grupos a estudio, es porque al presentar este cuestionario un rango de valores más limitado que el del cuestionario MIDAS (HIT-6: 36-78; MIDAS 0-270), la posibilidad de encontrar dichas diferencias precisaría de un mayor tamaño muestral, para así poder reducir el intervalo de confianza.

- **EQ-5D:** La ausencia de precisión para encontrar diferencias entre los grupos estudiados, podría deberse a 3 factores:

- No ser una escala diseñada para cuantificar la discapacidad debida a la situación de migraña.
- Todos los pacientes partían de una situación basal “patológica”, lo cual, reduce aún más el pequeño rango de valoraciones que permite el cuestionario.
- El bajo tamaño muestral impediría ver diferencias estadísticamente significativas.

- **BECK y HAMILTON:** Los resultados obtenidos según la escala de depresión de Beck, muestran, al igual que en la literatura médica [28, 53, 54], una mayor puntuación

en los pacientes con MC frente a ME, lo cual traduce un peor estado anímico en este grupo de pacientes. De igual manera, en otro trabajo, Buse y cols. [27], mediante el uso de otro cuestionario validado para valoración de la depresión (Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD)) [134], encontraron mayor frecuencia de depresión en el grupo de MC (25,2%), frente a ME (10%).

La DT clínica, según los resultados de nuestro trabajo, no se asoció con ánimo más depresivo, sin embargo, la escala de Hamilton sí pudo evidenciar mayor grado de ansiedad en este grupo de pacientes. Dicha diferencia no pudo ser encontrada entre los pacientes con ME y MC, en los cuales, según algunos artículos se aprecia mayor grado de ansiedad en los pacientes diagnosticados de MC [28]. Nuevamente, el tamaño muestral podría justificar dicha falta de significación.

- **EPWORTH:** Aunque la DT clínica está relacionada con la roncopatía y el SAHS [6, 85], y ambos estén relacionados con la MC [59, 62, 68], en nuestro trabajo no se encontraron diferencias entre los grupos a estudio (ME/MC y DT sí/no). En PubMed podemos encontrar diversas publicaciones que describen la roncopatía y el SAHS, como factor de comorbilidad en la cefalea crónica diaria [62, 80], y más específicamente, con la MC en un reciente artículo de Buse y cols., publicado en Headache en 2019 [59].

En un artículo publicado en 2017, por Moon y cols. [135], se evaluó la somnolencia diurna de un grupo de 227 pacientes con migraña, sin diferenciación por tipo de la misma. La puntuación media en el cuestionario de Epworth, fue muy similar al obtenido por nosotros ($6,0 \pm 4,2$).

11.2.5.- Variables principales: DT clínica y DT diagnóstica

Entendiendo la DT como una entidad dinámica, en relación a procesos tanto endógenos, como exógenos al organismo [85, 91, 99, 100], la utilización de técnicas diagnósticas que únicamente evalúen de forma puntual la funcionalidad de la TE, como la timpanometría o tubomanometría entre otras, podría conllevar a sesgos en el diagnóstico de dicha entidad. En contraposición, la existencia de datos clínicos extraídos de la anamnesis podría ser más fiable, puesto que no evalúan un momento concreto en el tiempo, sino una situación clínica habitual en el propio paciente.

En España se desconoce la prevalencia de DT diagnóstica en la población general, pero teniendo en cuenta que la población Europea sigue patrones bastante homogéneos, podríamos asumir, que quizás se comporte de una forma muy similar a Reino Unido, donde además, la prevalencia de ME y MC sí es equiparable a la de España [31]. En un estudio realizado por Browning y Gatehouse en Reino Unido sobre un muestreo aleatorizado de 2.208 sujetos extraídos de listas censales, la prevalencia de DT diagnóstica crónica resultó ser de un 0,9% (IC 95% 0,6-1,2) [86], lo cual, se asemeja en parte, a la frecuencia de aparición de DT diagnóstica en nuestro grupo de controles (2,74%). Aunque se han asumido semejanzas poblacionales, merece la pena reseñar que ambas muestras tienen una media de edad y una representación porcentual en género, diferentes (tabla XXX).

La escasa representación muestral de DT diagnóstica tanto en el grupo de casos, como controles, genera importantes limitaciones para poder incluir dicha variable en el estudio estadístico. No obstante, aunque no fueron encontradas diferencias en cuanto a la aparición de la misma en ambos colectivos, parece haber una mayor tendencia representativa en el grupo de casos.

Tabla XXX.- Características socio-demográficas de un muestreo de pacientes control (Browning y Gatehouse) [86] comparado con nuestra muestra.

	Browning y Gatehouse [86]		Jaime Herreros-Rodríguez
Edad (años)	18-40	637	27
	41-60	958	42
	61-80	613	4
Edad media	49,85		43,08
Género	Hombre (%)	1.016 (46,01)	11 (15,07)
	Mujer (%)	1.192 (53,99)	62 (84,93)
TOTAL	2.208		73

La presencia de DT clínica en el grupo de casos fue claramente superior al grupo de controles. Aunque inicialmente no fueron encontradas diferencias en la aparición de DT clínica entre los pacientes con ME y MC, mediante un modelo de regresión logística y ajustando por diferentes variables, sí que fue observada una mayor presencia de DT clínica en el grupo de pacientes con MC. De esta manera, se presenta la DT clínica como una novedosa comorbilidad asociada a la ME y en mayor medida a la MC.

Al no tratarse de un estudio longitudinal prospectivo, en el cual se hubiera seguido a los pacientes a lo largo de los años, desconocemos si la DT clínica podría ser utilizada como un marcador de riesgo o de progresión de ME a MC, o por el contrario, si ésta es consecuencia de la propia migraña.

El discreto grado de concordancia resultante entre las variables DT clínica y diagnóstica, podría explicarse según dos posibles planteamientos:

Primero. – Tal y cómo ha sido expuesto en diferentes apartados del presente manuscrito, la función/disfunción tubárica presenta ciertas fluctuaciones y dinamismo a lo largo del tiempo, siendo interferida por numerosos factores, tanto

externos, como internos al organismo. La valoración clínica de la DT mediante criterios ORL (tabla IV), o el cuestionario ETDQ-7ve, nos permite una muy buena aproximación clínica, según los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo obtenidos en éste, y otros trabajos realizados. Esto convierte a la variable principal DT clínica, como un parámetro más eficiente que la DT diagnóstica para su uso en pacientes con migraña. No obstante, en relación a las dificultades para la valoración del estado de la TE sin interferir en su funcionalidad, aún no contamos con un test definido, suficientemente fiable y preciso para dicho diagnóstico [109, 110].

Segundo. – El estudio actual de la fisiopatogenia de la migraña, ha pasado desde un modelo clásico vascular, resultando de procesos de vasomodulación meníngea, hacia una enfermedad mucho más compleja, en cuya participación se incluyen tanto estructuras corticales, subcorticales [17], tronco-encefálicas [16] y periféricas, cómo sus respectivos sistemas sensoriales [18, 21], cognitivos, afectivos y autonómicos [136], modulados por diferentes moléculas y neurotransmisores (Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP), sustancia P, óxido nítrico, glutamato, serotonina y péptido intestinal vasoactivo, entre otros) [20]. En relación a estos cambios, se produciría un fenómeno de sensibilización central, y consecuentemente una alodinia cutánea [19, 21], localizada preferentemente en área trigeminal [20, 137]. Sería precisamente a dicho nivel, dónde los pacientes migrañosos presentarían con mayor frecuencia las referidas molestias características. De esta manera, la sintomatología, no sería propia de una DT, sino más bien, un equivalente de la alodinia cutánea trigeminal en área ótica.

En este punto, merece la pena recordar 2 áreas ORL cutáneo-mucosas dependientes de subdivisiones del nervio trigémino [138, 139]:

- Nervio aurículo-temporal (rama de la división mandibular del trigémino): Inerva la mitad supero-lateral del pabellón auricular, porción superior del meato auditivo externo y un segmento de la membrana timpánica.
- Nervio faríngeo (rama de la división maxilar del trigémino): Inerva la región rino-faríngea y mucosa alrededor del ostium de la TE.

Cómo ha sido expuesto en la introducción de este manuscrito, en la literatura médica encontramos cada vez mayor número de artículos, que relacionan la alodinia cutánea con diferentes características de la migraña, tanto descriptivas (mayor frecuencia e intensidad de los ataques [76]), de comorbilidad asociada (síntomatología ansioso-depresiva [76]), como a nivel terapéutico (mayor abuso de medicación abortiva [76], peor respuesta del dolor al consumo de triptanes [135, 140] y otros analgésicos [141], y diferente respuesta a Onabotulinumtoxina A [22, 142]). Es por ello, que su estudio debe ir de la mano del de la DT, ya que curiosamente existen varios ítems descriptivos, que correlacionan perfectamente con las variables secundarias asociadas a la DT clínica, como son un mayor grado de discapacidad según la escala MIDAS y mayor grado de ansiedad.

Si tenemos en cuenta los factores de riesgo o comorbilidades complementarios a la DT (tabla V) y la MC (tabla III), y eliminamos aquellos que forman parte de los criterios de exclusión del estudio, la roncopatía crónica, el SAHS [6, 68] y un elevado IMC [61, 69] se encuentran íntimamente asociados a ambas entidades, pudiendo ser un factor de confusión dentro del análisis estadístico. Sin embargo, en nuestro trabajo, al no ser encontradas diferencias en cuanto a la presencia de SAHS (valoración mediante escala Epworth) entre los grupos de ME/MC y DT sí/no, ni asociación entre el IMC y la presencia de DT, dicha relación no parece probable en nuestra muestra.

Sería necesario de cara a futuros estudios, aumentar el tamaño muestral y poder realizar mediciones dinámicas de la situación funcional de la TE a lo largo del tiempo, para poder

conocer de esta manera, si existiese un aumento del número de pacientes con DT diagnóstica en relación a los pacientes con ME y MC. En caso de ausencia de mejoría del grado de concordancia entre ambos parámetros (DT clínica y diagnóstica en el grupo de paciente con ME y MC), el segundo planteamiento nos aproximaría a la hipótesis de la disfunción de las vías sensitivas trigeminales, cursando como una DT clínica de perfil más alodínico, esto es, sin un correlato clínico-patológico hacia disfunción de la TE.

Éste no sería el primer trabajo en el cual se ha encontrado una relación entre migraña y patología de área ORL, sino que ya han sido descritas otras entidades como el vértigo, las cuales están claramente vinculadas a los pacientes migrañosos [143, 144].

11.3.- Fortaleza y limitaciones del estudio

11.3.1.- Fortaleza del estudio

1.- La traducción del cuestionario ETDQ-7 en lengua española, presenta unos parámetros estadísticos excelentes en la detección de DT. Dicha traducción directa, se ve reforzada por la gran similitud existente con el trabajo de validación realizado mediante el modelo de traducción-retrotraducción, publicado por Herrera y cols., en 2018 [108].

2.- Al tratarse de un estudio de casos y controles, su ventaja radica en:

- Nos permiten evaluar diferentes factores de riesgo y/o comorbilidades de forma simultánea, y si existe cierto grado de asociación entre ellos
- Posibilidad del estudio de factores de riesgo y/o comorbilidades poco prevalentes en la población general, como puede ser la DT.

3.- Los resultados de las variables secundarias (socio-demográficas, descriptivas de la migraña y escalas), son muy similares comparativamente a los obtenidos en estudios poblacionales de sujetos migrañosos, lo cual permite a pesar del reducido tamaño muestral, aproximar los datos a la población.

4.- El estudio timpanométrico fue realizado por una persona entrenada en la técnica, y su valoración, supervisada por un ORL experto, por lo que ante cualquier anomalía o duda, ésta fue repetida de cara a mejorar la fiabilidad de los resultados.

11.3.2.- Limitaciones del estudio

11.3.2.1.- Traducción y adaptación del ETDQ-7

1.- Todos y cada uno de sus ítems, se debe puntuar teniendo en cuenta el grado de problemática global que ocasionan en el propio paciente. Sin embargo, algunos sujetos podrían sobrestimar los resultados, si no tuvieran en cuenta la sentencia inicial del cuestionario “De forma habitual...”, y respondieran a los mismos, remitiéndose exclusivamente al momento activo de la clínica de DT.

2.- Al no existir un claro *gold estándar* para el diagnóstico de la DT, no es fácil determinar la validez concurrente del test. Por otro lado, al ser dinámica la DT, cualquier test diagnóstico que mida de forma puntual en el tiempo, puede incurrir en un infradiagnóstico de esta entidad.

3.- Los síntomas principales de DT, no son exclusivos de patología ótica, sino que también se pueden encontrar en diferente problemática de área ORL. De esta manera, la utilización de este cuestionario, debería ir asociada a valoraciones que despisten otras posibilidades (historia clínica y exploración otoscópica y/o nasofibroscópica del paciente), pudiendo incurrir en un sobrediagnóstico.

4.- El timpanograma debe ser realizado por una persona con experiencia, e interpretado en un contexto clínico y exploraciones complementarias del paciente.

Los límites de la timpanometría son:

- Una curva normal y centrada no permite excluir con certeza la presencia de líquido en oído medio, pudiendo existir en un 10-15% de los casos ocupación de la caja timpánica.
- Existen curvas falsas por mala técnica al colocar la sonda apoyada en la pared posterior del CAE, o por la presencia de tapones de cerumen en el CAE, por lo que es obligado realizar una otoscopia antes de realizar la timpanometría.
- Ciertas patologías del oído medio pueden no alterar la timpanometría, como

por ejemplo la otosclerosis incipiente.

11.3.2.2.- Disfunción tubárica en pacientes con migraña episódica y migraña crónica

1.- El reducido tamaño muestral del estudio, podría haber interferido en:

- La significación de los resultados, impidiendo ver diferencias o magnificando los valores obtenidos, incurriendo así en falsas conclusiones.
- No haber conseguido una selección de pacientes representativa de la población. Es el caso del género masculino, el cual se encuentra infrarrepresentado. No obstante, en el trabajo no se encontró ninguna asociación entre el género y la variable principal a estudio, DT.

2.- Al tratarse de un estudio de casos y controles, existen una serie de posibles sesgos en la selección de ambos grupos y en la obtención de la información. Entre ellos destacan:

- Sesgo de selección: El reclutamiento de pacientes fue realizado mediante un muestreo de conveniencia durante un periodo de tiempo de 3 meses (periodo habitual de citación de pacientes), con el objetivo de valorar a todos los pacientes pertenecientes a la consulta de cefaleas refractarias. La fidelidad en la asistencia sanitaria, está relacionada, entre otros factores, con la situación clínica del paciente, de tal forma que los pacientes con mejor situación clínica, tienden a faltar con mayor frecuencia que los que presentan situación más precaria. Es por ello, qué en nuestra muestra se encuentren sobrerrepresentados pacientes con peor estado clínico.

El subgrupo de pacientes con ME, al haber sido seleccionados de una consulta de cefaleas refractarias, éstos pertenecían a aquellos con peor situación clínica

(mayor número de pacientes con ME de alta frecuencia frente a media y baja frecuencia), con lo cual no sería representativo de la población. De esta manera, los datos extraídos no permitirían inferir las conclusiones al sector de pacientes con ME de baja y media frecuencia, esto es, la población habitual de pacientes con ME.

La selección de los casos en ningún momento fue aleatorizada, sino que se incluyeron aquellos que cumplían los criterios y estaban de acuerdo en participar en el estudio.

- Sesgo del entrevistador: Para reducir su impacto en el grupo de casos, el médico evaluador desconocía el subgrupo al cual pertenecían los pacientes (ME o MC). No fue así en el grupo de controles, no obstante, al ser el cuestionario ETDQ-7 un autocuestionario, la puntuación del mismo dependía únicamente de las respuestas del propio sujeto control.
- Sesgo de memoria: Como nuestro factor a estudio o exposición, es la presencia de DT (clínica y/o diagnóstica), tanto el cuestionario ETDQ-7ve como la anamnesis, valoran una situación habitual para el paciente, sin hacer referencia a hechos antiguos, o posiblemente ya olvidados. Para reducir el mismo, toda información fue recabada directamente desde el paciente y confirmada con la historia clínica hospitalaria.

3.- Al ser una muestra seleccionada de una consulta hospitalaria especializada, no es posible estimar la incidencia ni prevalencia del factor a estudio a nivel poblacional.

4.- El grupo de controles fue utilizado únicamente para el estudio de la frecuencia de aparición de la variable principal frente al grupo de casos. No se recogió ninguna otra variable que no fuera puntuación del ETDQ-7ve, género y edad, por lo que no

nos permitió realizar comparaciones de otras variables con el grupo de pacientes migrañosos.

5.- En los estudios de casos y controles, no es fácil establecer una secuencia temporal entre la exposición (presencia de DT) y la enfermedad (ME o MC), por lo que únicamente se puede concluir con la existencia de asociaciones entre ambos factores.

12.- RELEVANCIA CLÍNICA **E IMPLICACIONES FUTURAS**

12.- RELEVANCIA CLÍNICA E IMPLICACIONES FUTURAS

Cada ataque de migraña supone una gran discapacidad personal y laboral sobre la persona que la padece, produciendo con ello, un importante impacto en la calidad de vida de los individuos afectos y conllevar altas cargas socio-económicas.

El estudio de las bases fisiopatogénicas de la misma y de los factores asociados a un peor pronóstico, nos puede ayudar en su manejo y prevención. De esta manera, se podría llegar a evitar en algunos pacientes, la tórpida evolución hacia formas clínicas más agresivas de migraña.

En este estudio de investigación, se propone la DT clínica como comorbilidad en aquellos pacientes con ME y MC, pudiendo llegar a ser un marcador pronóstico y/o de gravedad en referidos sujetos. El uso del cuestionario ETDQ-7ve parece ser una buena herramienta para el despistaje de dicha entidad.

Sería necesaria la realización de nuevos estudios, preferentemente prospectivos a largo plazo, destinados al cribado de la DT desde fases iniciales de la ME (ME infrecuente o de baja frecuencia) y su seguimiento a lo largo de los años, evaluando si la aparición de la misma es causa o efecto del empeoramiento clínico de la migraña. La confirmación de la hipótesis inicial, permitiría presentar la DT como un factor de riesgo de progresión de la migraña, ayudando así a generar nuevas guías clínicas y/o protocolos dirigidos a su diagnóstico y tratamiento precoz en pacientes con ME o MC.

En este punto, planteamos varias cuestiones a responder en un futuro próximo:

1.- La intervención sobre la DT:

¿Podría reducir el número de pacientes con ME que progresan a MC?

¿Podría reducir la discapacidad asociada a los pacientes con ME y MC?

¿Podría ayudar en la remisión de los pacientes con MC?

2.- ¿Serían la DT clínica y la alodinia cutánea distintas expresiones de una misma fisiopatogenia de la migraña?

13.- CONCLUSIONES

13.- CONCLUSIONES

- 1.- El cuestionario ETDQ-7ve (Seven-Items Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire versión española), es una herramienta útil para el diagnóstico de la disfunción tubárica clínica en pacientes con migraña episódica y migraña crónica.**
- 2.- Los parámetros estadísticos del cuestionario ETDQ-7ve, mantienen su similitud con los del cuestionario original en lengua inglesa.**
- 3.- Proponemos la disfunción tubárica clínica, como una comorbilidad independiente asociada a migraña episódica y migraña crónica.**
- 4.- La disfunción tubárica clínica podría ser un factor de riesgo independiente de otros ya descritos, para la conversión de migraña episódica a migraña crónica en algunos pacientes.**
- 5.- La disfunción tubárica clínica, se asocia en los pacientes con migraña episódica y migraña crónica, a un mayor grado de discapacidad cuantificada mediante el cuestionario MIDAS; mayor grado de ansiedad, según la escala de ansiedad de Hamilton; y mayor duración media de los ataques de migraña.**

14.- REFERENCIAS **BIBLIOGRÁFICAS**

14.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* (2018) 38:1–211
2. Solomon GD, Price KL (1997) Burden of migraine. A review of its socioeconomic impact. *Pharmacoeconomics* 11 Suppl 1:1–10
3. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD (1999) The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 53:537–42
4. Lipton RB, Bigal ME (2008) Looking to the future: research designs for study of headache disease progression. *Headache* 48:58–66
5. Láinez JM, Vioque J, Hernández-Aguado I TF (1994) Prevalence of migraine in Spain. In: J O (ed) *Headache Classif. Epidemiol.* New York: Raven Press Ltd, pp 221–225
6. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D (2012) [Chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment]. *Rev Neurol* 54:629–37
7. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB (2008) Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 71:559–66
8. Pascual J, Colás R, Castillo J (2001) Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 5:529–36
9. Lipton RB (2004) Is Migraine a Progressive Brain Disease? *JAMA* 291:493
10. Bigal ME, Lipton RB (2006) When migraine progresses: transformed or chronic migraine. *Expert Rev Neurother* 6:297–306
11. Bigal ME, Lipton RB (2007) Concepts and Mechanisms of Migraine Chronification. *Headache J Head Face Pain* 48:7–15
12. Bigal ME, Lipton RB (2008) Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 71:848–55

13. Dahlöf CGH, Linton-Dahlöf P, Lainez JM, Pascual J (2005) Is migraine a progressive cerebral disease? *Neurologia* 20:356–365
14. Swartz RH, Kern RZ (2004) Migraine Is Associated With Magnetic Resonance Imaging White Matter Abnormalities. *Arch Neurol* 61:1366
15. Pascual J, Oterino A (2009) Migraine as a potential risk factor for ischemic lesions: recent findings. *Curr Pain Headache Rep* 13:333–4
16. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 41:629–37
17. Schwedt TJ, Chong CD, Wu T, Gaw N, Fu Y, Li J (2015) Accurate Classification of Chronic Migraine via Brain Magnetic Resonance Imaging. *Headache J Head Face Pain* 55:762–777
18. Lee MJ, Park B-Y, Cho S, Kim ST, Park H, Chung C-S (2019) Increased connectivity of pain matrix in chronic migraine: a resting-state functional MRI study. *J Headache Pain* 20:29
19. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D (2000) The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 123 (Pt 8:1703–9
20. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK (2019) CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. doi: 10.1111/head.13529
21. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH (2000) An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 47:614–24
22. de Tommaso M, Brighina F, Delussi M (2019) Effects of Botulinum Toxin A on Allodynia in Chronic Migraine: An Observational Open-Label Two-Year Study. *Eur Neurol* 81:37–46
23. Peng K-P, May A (2019) Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain* 160:1494–1501
24. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF, PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled

- phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30:793–803
25. Mangione AS, Obara I, Maiarú M, Geranton SM, Tassorelli C, Ferrari E, Leese C, Davletov B, Hunt SP (2016) Nonparalytic botulinum molecules for the control of pain. *Pain* 157:1045–55
26. Lipton RB, Silberstein SD (2015) Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 55 Suppl 2:103–22; quiz 123–6
27. Buse D, Manack A, Serrano D, Reed M, Varon S, Turkel C, Lipton R (2012) Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 52:3–17
28. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB (2011) Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 31:301–15
29. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB (2012) Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache J Head Face Pain* 52:1456–1470
30. Serrano D, Manack AN, Reed ML, Buse DC, Varon SF, Lipton RB (2013) Cost and Predictors of Lost Productive Time in Chronic Migraine and Episodic Migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Value Heal* 16:31–38
31. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, et al (2012) Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain* 13:361–378
32. May A, Schulte LH (2016) Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 12:455–64
33. Nachit-Ouinekh F, Dartigues J-F, Chrysostome V, Henry P, Sourgen C, El Hasnaoui A

- Evolution of migraine after a 10-year follow-up. *Headache* 45:1280–7
34. Bigal ME, Lipton RB (2006) Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 46:1334–43
 35. Lipton RB (2009) Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 72:S3-7
 36. Katsarava Z, Manack A, Yoon M-S, Obermann M, Becker H, Dommes P, Turkel C, Lipton RB, Diener HC (2011) Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia* 31:520–9
 37. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB (2008) Acute Migraine Medications and Evolution From Episodic to Chronic Migraine: A Longitudinal Population-Based Study. *Headache J Head Face Pain* 48:1157–1168
 38. Munakata J, Hazard E, Serrano D, Klingman D, Rupnow MFT, Tierce J, Reed M, Lipton RB (2009) Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 49:498–508
 39. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, AMPP Advisory Group (2007) Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68:343–9
 40. Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, Lipton R (2010) Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 30:599–609
 41. Manack AN, Buse DC, Lipton RB (2011) Chronic Migraine: Epidemiology and Disease Burden. *Curr Pain Headache Rep* 15:70–78
 42. Rozen TD, Swanson JW, Stang PE, McDonnell SK, Rocca WA (1999) Increasing incidence of medically recognized migraine headache in a United States population. *Neurology* 53:1468–73
 43. Becker C, Brobert G, Almqvist P, Johansson S, Jick S, Meier C (2008) Migraine Incidence, Comorbidity and Health Resource Utilization in the UK. *Cephalalgia* 28:57–64

44. Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB (2010) Employment and work impact of chronic migraine and episodic migraine. *J Occup Environ Med* 52:8–14
45. Meletiche DM, Lofland JH, Young WB (2001) Quality-of-life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache* 41:573–8
46. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB (2010) Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:428–432
47. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK (1994) Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology* 44:S17-23
48. Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, Bertolini A, Sances G, Coccia CPR, Ottani A, Pinetti D, Sternieri E (2007) Similarities and Differences Between Chronic Migraine and Episodic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00629.x
49. Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, Perusquía M, Saxena PR, MaassenVanDenBrink A (2007) Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine. *Pharmacol Ther* 113:321–340
50. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, Silbersweig D (2016) Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:741–749
51. Silberstein SD Shared mechanisms and comorbidities in neurologic and psychiatric disorders. *Headache* 41 Suppl 1:S11-7
52. Fasmer OB, Oedegaard KJ (2001) Clinical characteristics of patients with major affective disorders and comorbid migraine. *World J Biol Psychiatry* 2:149–55
53. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL (1994) Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 44:S17-22
54. Zwart J-A, Dyb G, Hagen K, Ødegård KJ, Dahl AA, Bovim G, Stovner LJ (2003) Depression

- and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol* 10:147–52
55. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB (2019) Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache J Head Face Pain* 59:306–338
 56. Fernández-de-las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Alonso-Blanco C, Palacios-Ceña D, Jiménez-Sánchez S, Jiménez-García R (2010) Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain* 11:97–104
 57. Rains JC (2007) Chronic Headache and Potentially Modifiable Risk Factors: Screening and Behavioral Management of Sleep Disorders. *Headache J Head Face Pain* 48:32–39
 58. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, Diener H-C, Limmroth V (2004) Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 62:788–790
 59. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, Fanning KM, Reed ML, Manack Adams A, Lipton RB (2019) Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache J Head Face Pain* 59:32–45
 60. Hagen K, Vatten L, Stovner L, Zwart J-A, Krokstad S, Bovim G (2002) Low Socio-Economic Status is Associated with Increased Risk of Frequent Headache: A Prospective Study of 22718 Adults in Norway. *Cephalalgia* 22:672–679
 61. Scher IA, Stewart FW, Ricci AJ, Lipton BR (2003) Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 106:81–89
 62. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB (2007) Risk Factors for Headache Chronification. *Headache J Head Face Pain* 48:16–25
 63. Ottman R, Lipton RB (1994) Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 44:2105–10
 64. Narbone MC, Gangemi S, Abbate M (2008) Migraine and stroke: from a questioned relationship to a supported comorbidity. *Neurol Sci* 29:7–11

-
65. Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, Scher AI (2010) Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. *Headache* 50:52–62
 66. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB (2004) Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre--clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 24:483–90
 67. Tepper SJ (2002) Debate: analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. Analgesic overuse is a cause of chronic daily headache. *Headache* 42:543–7
 68. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF (2003) Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 60:1366–8
 69. Bigal ME, Lipton RB (2006) Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 67:252–7
 70. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB (2006) Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 66:545–50
 71. Schramm SH, Moebus S, Lehmann N, Galli U, Obermann M, Bock E, Yoon M-S, Diener H-C, Katsarava Z (2015) The association between stress and headache: A longitudinal population-based study. *Cephalalgia* 35:853–63
 72. Swanson SA, Zeng Y, Weeks M, Colman I (2013) The contribution of stress to the comorbidity of migraine and major depression: results from a prospective cohort study. *BMJ Open*. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002057
 73. López-Mesonero L, Márquez S, Parra P, Gámez-Leyva G, Muñoz P, Pascual J (2009) Smoking as a precipitating factor for migraine: a survey in medical students. *J Headache Pain* 10:101–103
 74. Benatto MT, Florencio LL, Carvalho GF, Dach F, Bigal ME, Chaves TC, Bevilaqua-Grossi D (2017) Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease. *Arq Neuropsiquiatr*

75:153–159

75. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, Lipton RB (2008) Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology* 70:1525–1533
76. Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Alam A, Buse DC, Schwedt TJ, Lipton RB (2019) Predictors of allodynia in persons with migraine: Results from the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) study. *Cephalalgia* 39:873–882
77. Martin VT, Fanning KM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Bernstein JA, Lipton RB (2014) Chronic rhinitis and its association with headache frequency and disability in persons with migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Cephalalgia* 34:336–348
78. Feinstein AR (1970) The Pre-therapeutics classification of co-morbidity in chronic disease . *J Chronic Dis* 23:455–68
79. Lipton RB, Silberstein SD (1994) Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 44:S4-5
80. Low NCP, Merikangas KR (2003) The comorbidity of migraine. *CNS Spectr* 8:433–4, 437-44
81. Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB (2011) Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 76:711–8
82. Yamamura H, Malick A, Chamberlin NL, Burstein R (1999) Cardiovascular and neuronal responses to head stimulation reflect central sensitization and cutaneous allodynia in a rat model of migraine. *J Neurophysiol* 81:479–93
83. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, Serrano D, Stewart WF (2008) Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol* 63:148–158
84. Ashkenazi A, Silberstein S, Jakubowski M, Burstein R (2007) Improved identification of allodynic migraine patients using a questionnaire. *Cephalalgia* 27:325–9
85. Grimmer JF, Poe DS (2005) Update on eustachian tube dysfunction and the patulous eustachian tube. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 13:277–282

86. Browning GG, Gatehouse S (1992) The prevalence of middle ear disease in the adult British population. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 17:317–21
87. Gallardo FP, Onishi ET, Lira FI, Suzuki FB, Testa JRG (2018) Translation, validation and cultural adaptation of “The Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire-7” (ETDQ-7) to Brazilian Portuguese (BR). *Braz J Otorhinolaryngol*. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.03.010
88. Ars B, Dirckx J (2016) Eustachian Tube Function. *Otolaryngol Clin North Am* 49:1121–1133
89. Poe. D HM (2018) Eustachian tube dysfunction. In: Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/eustachian-tube-dysfunction>.
90. Goycoolea Via, M. Torrente Avendaño M et al (2007) Capítulo 81. Fisiopatología y exploración de la trompa de Eustaquio. In: *TRATADO Otorrinolaringol. Y Cir. CABEZA Y CUELLO*, 2nd ed. Panamericana, pp 1085–1095
91. Uzun C (2005) Evaluation of Prediver Parameters Related to Eustachian Tube Dysfunction for Symptomatic Middle Ear Barotrauma in Divers. *Otol Neurotol* 26:59–64
92. Hopf J, Linnarz M, Gundlach P, Schäfer E, Lege N, Scherer H, Scholz C, Müller G (1991) [Microendoscopy of the Eustachian tube and the middle ear. Indications and clinical application]. *Laryngorhinootologie* 70:391–4
93. McCoul ED, Anand VK, Christos PJ (2012) Validating the clinical assessment of eustachian tube dysfunction: The eustachian tube dysfunction questionnaire (ETDQ-7). *Laryngoscope* 122:1137–1141
94. Kania R, Portier F, Lecain E, Marcusohn Y, Ar A, Herman P, Huy PTB (2004) Experimental model for investigating trans-mucosal gas exchanges in the middle ear of the rat. *Acta Otolaryngol* 124:408–410
95. Kanick SC, Doyle WJ, Ghadiali SN, Federspiel WJ (2005) On morphometric measurement of oxygen diffusing capacity in middle ear gas exchange. *J Appl Physiol* 98:114–119
96. Perez Piñero, BA. Bluestone C (2007) Capítulo 96. Otitis media con efusión. In: *TRATADO*

Otorrinolaringol. Y Cir. CABEZA Y CUELLO, 2nd ed. Panamericana, pp 1397–1420

97. Schröder S, Reineke U, Lehmann M, Ebmeyer J, Sudhoff H (2013) [Chronic obstructive eustachian tube dysfunction in adults: long-term results of balloon eustachian tuboplasty]. *HNO* 61:142–51
98. Poe DS, Abou-Halawa A, Abdel-Razek O (2001) Analysis of the Dysfunctional Eustachian Tube by Video Endoscopy. *Otol Neurotol* 22:590–595
99. Lazo-Sáenz JG, Galván-Aguilera AA, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Nieves-Rentería A, Rincón-Castañeda C (2005) Eustachian Tube Dysfunction in Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Neck Surg* 132:626–629
100. Kraemer MJ (1983) Risk factors for persistent middle-ear effusion: otitis media, catarrh, cigarette smoke exposure, and atopy. *Pediatr Infect Dis J* 2:344
101. Karkos PD, Assimakopoulos D, Issing WJ (2004) Pediatric middle ear infections and gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68:1489–1492
102. Effat KG (2004) Otoscopic appearances and tympanometric changes in narghile smokers. *J Laryngol Otol* 118:818–821
103. Xue Y, Hauskrecht M (2017) Active Learning of Classification Models with Likert-Scale Feedback. *Proc SIAM Int Conf Data Min* 2017:28–35
104. Teixeira MS, Swarts JD, Alper CM (2018) Accuracy of the ETDQ-7 for Identifying Persons with Eustachian Tube Dysfunction. *Otolaryngol Neck Surg* 158:83–89
105. Schröder S, Lehmann M, Sudhoff H, Ebmeyer J (2014) [Assessment of chronic obstructive eustachian tube dysfunction : Evaluation of the German version of the Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire]. *HNO* 62:160, 162–4
106. Van Roeyen S, Van de Heyning P, Van Rompaey V (2015) Value and discriminative power of the seven-item Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire. *Laryngoscope* 125:2553–6
107. Ikeda R, Kikuchi T, Miyazaki H, Hidaka H, Kawase T, Katori Y, Kobayashi T (2018) The efficacy of the Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire (ETDQ-7) for patulous

- Eustachian tube patient. *Acta Otolaryngol* 138:6–9
108. Herrera M, Eisenberg G, Plaza G (2018) Clinical assessment of Eustachian tube dysfunction through the Eustachian tube dysfunction questionnaire (ETDQ-7) and tubomanometry. *Acta Otorrinolaringol Esp*. doi: 10.1016/j.otorri.2018.05.005
109. Gallardo FP, Onishi ET, Lira FI, Suzuki FB, Testa JRG (2018) Translation, validation and cultural adaptation of “The Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire-7” (ETDQ-7) to Brazilian Portuguese (BR). *Braz J Otorhinolaryngol* 158:83–89
110. Todd NW (2000) There are no accurate tests for eustachian tube function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:1041–2
111. AEDA (Asociación Española de Audiología) (2004) Normalización de las pruebas audiológicas (III): la impedanciometría. *Rev electrónica Audiol* 2:51–55
112. Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P TJ (2007) Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Tomo II Otol.
113. Rodríguez R (2003) Audiología. Técnicas de exploración. Hipoacusias neurosensoriales., *Ars Médica*. Barcelona
114. Jerger J, Anthony L, Jerger S, Mauldin L (1974) Studies in impedance audiometry. 3. Middle ear disorders. *Arch Otolaryngol* 99:165–71
115. Smith ME, Tysome JR (2015) Tests of Eustachian tube function: a review. *Clin Otolaryngol* 40:300–11
116. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J (2001) Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 56:S20-8
117. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE, Garber WH, Batenhorst A, Cady R, Dahlöf CGH, Dowson A, Tepper S (2003) A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res* 12:963–74

118. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A (1999) [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)* 112 Suppl:79–85
119. Brooks R (1996) EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 37:53–72
120. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafáfila A [Validation of the Castillian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 14:324–34
121. HAMILTON M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56–62
122. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I (1999) [Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol* 35:422–7
123. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540–5
124. Walters AB, Hamer JD, Smitherman TA (2014) Sleep Disturbance and Affective Comorbidity Among Episodic Migraineurs. *Headache J Head Face Pain* 54:116–124
125. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M (2011) Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 31:357–367
126. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF (1996) Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *J Pers Assess* 67:588–597
127. Magán I, Sanz J, García-Vera MP (2008) Psychometric properties of a Spanish version of the Beck Anxiety Inventory (BAI) in general population. *Span J Psychol* 11:626–40
128. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56:893–7
129. Hajian-Tilaki K (2013) Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Casp J Intern Med* 4:627–35
130. Schröder S, Lehmann M, Sauzet O, Ebmeyer J, Sudhoff H (2015) A novel diagnostic tool for

- chronic obstructive eustachian tube Dysfunction-The eustachian tube score. *Laryngoscope* 125:703–708
131. Rojo E, Pedraza MI, Muñoz I, Mulero P, Ruiz M, de la Cruz C, Barón J, Rodríguez C, Herrero S, Guerrero AL (2015) Chronic migraine with and without medication overuse: experience in a hospital series of 434 patients. *Neurologia* 30:153–7
 132. Rojo E, Pedraza MI, Muñoz I, Mulero P, Ruiz M, de la Cruz C, Barón J, Rodríguez C, Herrero S, Guerrero AL (2015) Chronic migraine with and without medication overuse: experience in a hospital series of 434 patients. *Neurologia* 30:153–7
 133. Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J (2004) Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 62:1338–42
 134. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB (1999) Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 282:1737–44
 135. Moon H-J, Seo J-G, Park S-P (2017) Perceived stress in patients with migraine: a case-control study. *J Headache Pain* 18:73
 136. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S (2017) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 97:553–622
 137. Cernuda-Morollón E, Pascual J (2014) [Something's moving in chronic migraine]. *Rev Neurol* 58:1–3
 138. Kleith L, Moore, Dalley A (2010) Clinically oriented anatomy, 6th ed. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins 2010, Philadelphia
 139. Charlett SD, Coatesworth AP (2007) Referred otalgia: a structured approach to diagnosis and treatment. *Int J Clin Pract* 61:1015–21
 140. Burstein R, Collins B, Jakubowski M (2004) Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 55:19–26

141. Lipton RB, Munjal S, Buse DC, Bennett A, Fanning KM, Burstein R, Reed ML (2017) Allodynia Is Associated With Initial and Sustained Response to Acute Migraine Treatment: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 57:1026–1040
142. Young WB, Ivan Lopez J, Rothrock JF, Orejudos A, Manack Adams A, Lipton RB, Blumenfeld AM (2019) Effects of onabotulinumtoxinA treatment in patients with and without allodynia: results of the COMPEL study. *J Headache Pain* 20:10
143. Lempert T (2013) Vestibular Migraine. *Semin Neurol* 33:212–218
144. Teixeira KCS, Montenegro MA, Guerreiro MM (2014) Migraine Equivalents in Childhood. *J Child Neurol* 29:1366–1369
145. Courtat P., Elbaz P., François M. et al (1997) Exploración funcionales auditivas en ORL, JIMS S.A. Barcelona

15.- ANEXOS

Anexo 1.- INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid



Nº CEIC: **12/261**

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.

CERTIFICA:

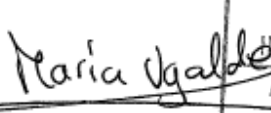
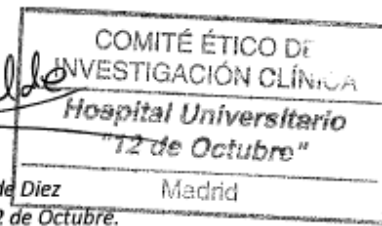
Que este Comité, en la reunión celebrada el día **23/10/2012**, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

**ESTUDIO TRANSVERSAL SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO DE LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA.
IMPLICACIÓN DE LA OTOTUBARITIS EN SU FISIOPATOGENIA**

Del cual el Dr. **Jesus HERNANDEZ GALLEGO**,
Del Servicio de **NEUROLOGIA** es el Investigador Principal

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 29 de octubre de 2012,

Firmado: Dra. Maria Ugalde Diez
Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.



Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid



Nº CEIC: 12/261

TÍTULO: ESTUDIO TRANSVERSAL SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO DE LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA. IMPLICACIÓN DE LA OTOTUBARITIS EN SU FISIOPATOGENIA

Investigador Principal: HERNANDEZ GALLEGO, Jesus

Dª MARIA UGALDE DIEZ, SECRETARIA DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID

Hace constar que:


1. En la reunión ordinaria celebrada el día 23/10/2012, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación de referencia.
2. El CEIC del Hospital Universitario 12 de Octubre, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
3. La composición del Ceic del Hospital Universitario 12 de Octubre que evaluó el proyecto fue la siguiente:

PRESIDENTE	Dra. Mª del Puy Goyache Goñi	Farmacéutico Adjunto de Farmacia Hospitalaria
VICEPRESIDENTE	Dra. Ana Pastor Rodríguez Moñino	Médico de Familia Atención Primaria Área XI
SECRETARIA	Dra. María Ugalde Diez	Dra. en Ciencias Biológicas
VOCAL:	Dª Mª Luisa Albelda de la Haza	Licenciada Derecho
	Dª Millagros Beamud Lago	Diplomado Universitario en Enfermería
	Dra. Lourdes Cabrera García	Farmacóloga clínica (Clínica Puerta de Hierro)
	Dra. Cecilia Calvo Pita	Farmacéutico Servicio Farmacia-Dirección Asistencial Oeste
	Dra. Mª de las Mercedes Catalán Gómez	Medico Medicina Intensiva
	Dr. José Damián Garcés Raúl	Médico Familia Atención Primaria Área XI
	Dr. Juan Manuel Guerra Vales	Medico Medicina Interna
	Dr. Carlos Grande García	Medico Hematología
	D. Alberto Jiménez Jiménez	Jefe de Servicio A1 de Sistemas Informáticos Instituto de Salud Carlos III
	Dra. Carmen Jimenez López-Guarch	Medico Cardiología
	Dr. José Antonio López Martín	Medico Oncología Medica
	Dr. Jose Maria Morales Cerdan	Medico Nefrología
	Dr. José Manuel Moreno Villares	Medico Pediatría
	Dª Montserrat Pilas Pérez	Diplomado Universitario en Enfermería
	Dr. Santiago Ponce Aix	Medico Oncología
	Dra. Yolanda Rodríguez Gill	Médico Anatomía Patológica
	Dª Rosa Mª Vega Viala	CAIBER

Que en el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentara de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Anexo 2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO (Traducción y adaptación en lengua española del cuestionario ETDQ-7 [93]).

 <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. AVDA. DE CORDOBA S/N 28041 MADRID</p> <p>913908000 SERVICIOS DE NEUROLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA</p>	<p>ETIQUETA O DATOS DE FILIACIÓN</p> <p>NHC</p> <p>NOMBRE y APELLIDOS</p> <p>TELÉFONO</p> <p>NÚMERO CODIFICACIÓN</p>
<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>	
<p><u>TRADUCCIÓN Y ADAPTACIÓN EN LENGUA ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO “Eustachian Tube Dysfunction Questionnaire” (ETDQ-7) [93].</u></p>	
<p>¿En qué consiste este estudio?</p> <p>1.- La disfunción tubárica es un proceso de malfunción de la trompa de Eustaquio (estructura del sistema auditivo que conecta el oído medio con la rinofaringe), cuya finalidad es compensar las presiones entre el oído medio y el exterior. Clínicamente suele cursar con molestias óticas, tales como la autofonía (oírse así mismo) y sensación de taponamiento auditivo.</p> <p>2.- Descripción del proceso y Objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> A Ud. Se le va a ofrecer participar de manera totalmente voluntaria, en un estudio enfocado a averiguar la existencia de factores asociados a una mala evolución de la migraña. Para ello se le va proporcionar un cuestionario con múltiples preguntas encaminadas a un mejor conocimiento de su historia clínica (anexo 5). Además de este cuestionario, se realizará: <ul style="list-style-type: none"> Valoración Otorrinolaringológica, mediante la cual se estudiará la presencia de disfunción tubárica, realizando una otoscopia (visualización del tímpano y conducto auditivo externo mediante un instrumento médico (otoscopio), que proyecta un haz de luz, que sirve para visualizar y examinar el conducto auditivo externo y el tímpano) y una timpanometría (prueba complementaria utilizada para medir la movilidad de la membrana timpánica, realizada mediante la colocación de una pequeña sonda en el conducto auditivo externo, que emite un pequeño sonido y registra su reflejo sobre la referida membrana). Si alguna de estas pruebas fueran patológicas, se completaría el estudio con una fibroscopia nasal (procedimiento en el cual se introduce una cámara de pequeñas dimensiones por un orificio nasal para ver la trompa de Eustaquio (ver figura)). La <u>duración</u> aproximada de estos procedimientos es de unos 5 minutos para la realización del cuestionario y de 15 a 20 minutos en el estudio Otorrinolaringológico. 	
<p>¿Qué riesgos tiene?</p> <ol style="list-style-type: none"> La pulverización o inyección nasal de anestesia local puede dar lugar muy raramente a trastornos graves por alergia. La fibroscopia es una técnica sencilla y segura con muy escasas complicaciones, entre las que se encontraría un pequeño sangrado local por erosión con la mucosa nasal. Puede atragantarse si come o bebe antes de una hora tras la fibroscopia debido a la anestesia. 	
<p>¿Nos autoriza?</p> <p>Por este documento, solicitamos su autorización para la realización de los procedimientos descritos previamente, y la utilización de los datos que del mismo sean extraídos, para poder analizarlos. Cada uno de los datos será manejado de manera totalmente anónima. Usted puede decidir libremente si desea o no formar parte de este estudio, la negación de la participación en el mismo, nunca supondría para usted un deterioro de la calidad asistencial recibida.</p>	

Declaraciones y Firmas

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar e consentimiento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 del 13 de Diciembre se informa de que sus datos serán tratados e incorporados a ficheros del área 11 de Atención especializada con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Sólo podrían ser cedidos a organismos autorizados. Podría ejercer derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la gerencia de Área.

1. Relativo al paciente

D./D.ª..... con D.N.I

He sido suficientemente informado del procedimiento que se me va a realizar, explicándoseme sus riesgos, complicaciones y alternativas, lo he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para mi inclusión en este estudio que previamente me ha sido expuesto. Mi aceptación es voluntaria y puedo revocar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Firma del paciente

Fecha/...../.....

2. Relativo al médico

Dr./Dra,..... he informado al paciente y/o tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar, explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha/...../.....

3. Relativo a los familiares y tutores

El paciente D./D.ª..... no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.ª..... con D.N.I..... y en calidad de he sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha/...../.....

4. DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Después de ser informado de la naturaleza y riesgo del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi **DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO** para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.


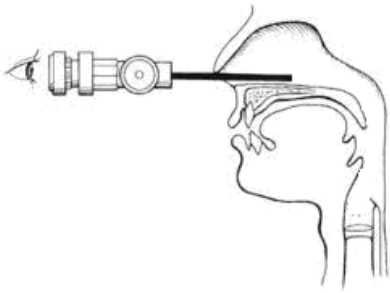
Firma del paciente

Fecha/...../.....

Firma del tutor o familiar

Fecha/...../.....

Anexo 3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO (Grupo casos - Pacientes con Migraña Episódica/Crónica).

 <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. AVDA. DE CORDOBA S/N 28041 MADRID</p> <p>913908000 SERVICIOS DE NEUROLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA</p>	<p>ETIQUETA O DATOS DE FILIACIÓN</p> <p>NHC</p> <p>NOMBRE y APELLIDOS</p> <p>TELÉFONO</p> <p>NÚMERO CODIFICACIÓN</p> <p>CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>
<p align="center">ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE LA CRONIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA</p>	
<p align="center">¿En qué consiste este estudio?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La Migraña o Jaqueca, es una enfermedad consistente en fuertes ataques de dolor de cabeza muy invalidantes que afectan a un 12-16% de la población española. En algunos pacientes, estos dolores de cabeza se hacen más frecuentes, generando mayor incapacidad en la persona, afectando tanto a su vida personal, como laboral. Es a este proceso al que se denomina cronificación de la migraña. 2. La disfunción tubárica es un proceso de malfunción de la trompa de Eustaquio (estructura del sistema auditivo que conecta el oído medio con la rinofaringe), cuya finalidad es compensar las presiones entre el oído medio y el exterior. Clínicamente suele cursar con molestias óticas, tales como la autofonía (oírse así mismo) y sensación de taponamiento auditivo. 3. Descripción del proceso y Objetivos: <ul style="list-style-type: none"> • A Ud. Se le va a ofrecer participar, de manera totalmente voluntaria en un estudio enfocado a averiguar la existencia de factores asociados a la cronificación de la migraña. Para ello se le va proporcionar un cuestionario con múltiples preguntas acerca del tipo de dolor que padece y la medicación que Ud. tome. • Además de este cuestionario se hará: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Una <u>valoración Otorrinolaringológica</u>, mediante la cual se estudiará la presencia de DT, realizando una historia clínica y una otoscopia (visualización del tímpano y conducto auditivo externo mediante un instrumento médico (otoscopio), que proyecta un haz de luz, que sirve para visualizar y examinar el conducto auditivo externo y el tímpano), y si éstas fueran compatibles con DT, una fibroscopia nasal (procedimiento en el cual se introduce una cámara de pequeñas dimensiones por un orificio nasal para ver la trompa de Eustaquio (ver figura)). ▪ La Duración aproximada de estos procedimientos es de 20-30 minutos para la realización del cuestionario y 5-15 minutos en el estudio Otorrinolaringológico. 	
<p align="center">¿Qué riesgos tiene?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La pulverización o inyección nasal de anestesia local puede dar lugar muy raramente a trastornos graves por alergia. 2. La fibroscopia es una técnica sencilla y segura con muy escasas complicaciones, entre las que se encontraría un pequeño sangrado local por erosión con la mucosa nasal. Puede atragantarse si come o bebe antes de una hora tras la fibroscopia debido a la anestesia 	
<p align="center">¿Nos autoriza?</p> <p>Por este documento, solicitamos su autorización para la realización de los procedimientos descritos previamente, y la utilización de los datos que del mismo sean extraídos, para poder analizarlos. Cada uno de los datos será manejado de manera totalmente anónima. Usted puede decidir libremente si desea o no formar parte de este estudio, la negación de la participación en el mismo, nunca supondría para usted un deterioro de la calidad asistencial recibida.</p>	

Declaraciones y Firmas

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar el consentimiento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 del 13 de Diciembre se informa de que sus datos serán tratados e incorporados a ficheros del área 11 de Atención especializada con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Sólo podrían ser cedidos a organismos autorizados. Podría ejercer derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la gerencia de Área.

5. Relativo al paciente

D./D.ª.....

con D.N.I

He sido suficientemente informado del procedimiento que se me va a realizar, explicándoseme sus riesgos, complicaciones y alternativas, lo he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para mi inclusión en este estudio que previamente me ha sido expuesto. Mi aceptación es voluntaria y puedo revocar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Firma del paciente

Fecha/...../.....

6. Relativo al médico

Dr./Dra,..... he informado al paciente y/o tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar, explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha/...../.....

7. Relativo a los familiares y tutores

El paciente D./D.ª..... no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.ª..... con D.N.I..... y en calidad de he sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha/...../.....

8. DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Después de ser informado de la naturaleza y riesgo del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi **DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO** para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

Firma del paciente

Fecha/...../.....

Firma del tutor o familiar

Fecha/...../.....

Anexo 4.- HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
(Grupo de controles – Pacientes sin migraña).

Título: DISFUNCIÓN TUBÁRICA. UNA NOVEDOSA COMORBILIDAD EN MIGRAÑA EPISÓDICA Y MIGRAÑA CRÓNICA.

Investigador principal: Jesús Hernández Gallego

Jaime Herreros Rodríguez

Centro: Hospital Universitario Doce de Octubre

Introducción

Me dirijo a usted para informarle sobre un estudio de investigación que se está realizando en este centro, en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclaremos las dudas que le puedan surgir.

¿Cuál es su objetivo?

El objetivo principal del estudio es analizar la presencia de problemas del sistema auditivo como causa de cronificación de la Migraña. Usted está participando como persona sana, es decir, que no presenta ningún problema significativo de la vía otorrinolaringológica (oídos o nariz), ni padece de migrañas/jaquecas.

¿Cómo se realizará el estudio?

El estudio se realizará en 1 o 2 visitas en la/s cual/es se realizará/n:

- 1ª visita: Obligatoria.

a) Se le realizará un cuestionario de unos 5 minutos sobre posibles síntomas asociados a problemas principalmente auditivos.

b) Realización de una timpanometría. Esta es una prueba nada molesta ni dolorosa para usted, que consiste en valorar la movilidad timpánica mediante un aparato que se introduce por el conducto auditivo externo.

c) Otoscopia: Visualización del tímpano y conducto auditivo externo mediante un instrumento médico (otoscopio), que proyecta un haz de luz, que sirve para visualizar y examinar el conducto auditivo externo y el tímpano (ver figura 1).

- 2ª visita: Sólo se realizaría si se viese cualquier alteración en la timpanometría u otoscopia. Consistirá en una valoración Otorrinolaringológica dónde se realizará una nueva otoscopia, timpanometría, y una fibroscopia nasal (procedimiento por el cual se introduce una cámara de pequeñas dimensiones por un orificio nasal para ver la trompa de Eustaquio y estructuras adyacentes (ver figura 1)).

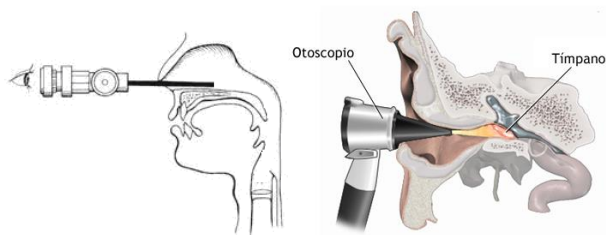


Figura 1.- Fibroscopia nasal (izquierda). Otoscopio (derecha)

¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales del estudio?

Su participación en el estudio no tendrá ningún beneficio médico directo y no supone ningún cambio en su vida habitual, pero en el futuro tanto usted como otros pacientes pueden llegar a beneficiarse de los resultados del estudio.

Su participación es voluntaria

Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su médico del estudio. Su participación es voluntaria. Si interviene en dicho estudio, debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando comunicándolo al médico del estudio sin tener que manifestar razón alguna para ello y sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento. El médico del estudio también podrá retirarlo de este estudio si así lo creyera conveniente.

Revisión de Documentos Originales confidencialidad y Protección de Datos de Carácter Personal

Usted comprende y consiente:

Al firmar este consentimiento, usted concede permiso a su médico para que compruebe los datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio, comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

Los formularios serán anónimos. Su nombre, iniciales, fecha de nacimiento, número de historia clínica o cualquier tipo de información que pueda permitir su identificación no aparecerán en el formulario, ya que previamente se le habrá asignado un código numérico. Solamente el personal sanitario del hospital sabrá a qué paciente corresponde cada código. Usted puede revocar el consentimiento otorgado para procesar y transferir los datos que facilita, en cuyo caso se procederá al bloqueo y posterior cancelación de los mismos.

Personal de contacto

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras participe en este estudio o para cualquier pregunta o aclaración sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

JAIME HERREROS RODRÍGUEZ

AV/CÓRDOBA S/N 28041 MADRID

Teléfono de contacto: 913908000

¿Nos autoriza?

Por este documento, solicitamos su autorización para la realización de los procedimientos descritos previamente, y la utilización de los datos que del mismo sean extraídos, para poder analizarlos. Cada uno de los datos será manejado de manera totalmente anónima. Usted puede decidir libremente si desea o no formar parte de este estudio, la negación de la participación en el mismo, nunca supondría para usted un deterioro de la calidad asistencial recibida.

Declaraciones y Firmas

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar el consentimiento.

Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 del 13 de Diciembre se informa de que sus datos serán tratados e incorporados a ficheros del área 11 de Atención especializada con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Sólo podrían ser cedidos a organismos autorizados. Podría ejercer derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la gerencia de Área.

1. Relativo al paciente

D./D.^a.....con D.N.I ,
he sido suficientemente informado del procedimiento que se me va a realizar, explicándoseme sus riesgos, complicaciones y alternativas, lo he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para mi inclusión en este estudio que previamente me ha sido expuesto. Mi aceptación es voluntaria y puedo revocar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Firma del paciente

Fecha/...../.....

2. Relativo al médico

Dr./Dra,..... he informado al paciente y/o tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar, explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha/...../.....

3. Relativo a los familiares y tutores

El paciente D./D.^a..... no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.^a..... con D.N.I..... y en calidad de he sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha/...../.....

4. DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Después de ser informado de la naturaleza y riesgo del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi **DENEGACIÓN DE CONSENTIMIENTO** para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

Firma del paciente

Fecha/...../.....

Firma del tutor o familiar

Fecha/...../.....

Anexo 5.- Cuestionario de estudio sobre disfunción tubárica y migraña y ETDQ-7ve.**Nombre:****Teléfono de contacto:****Edad:****Género:****CUESTIONARIO**

- | | | |
|--|----|----|
| 1.- ¿Tiene usted migraña ? | SÍ | NO |
| 2.- En caso negativo, ¿Tiene dolores de cabeza ? | SÍ | NO |
| ¿Qué características tienen? | | |
| 3.- ¿Ha sufrido algún traumatismo (golpe) en la cabeza en el último año ? En caso afirmativo, ¿Requirió ingreso hospitalario o le dejó alguna secuela ? | SÍ | NO |
| 4.- ¿Tiene o ha tenido usted alguna de las siguientes enfermedades o problemas ? | SÍ | NO |
| <p>Cirugía de cabeza, cuello, oído o nariz</p> <p>Antecedentes de radioterapia en cabeza o cuello</p> <p>Neoplasia maligna naso-sinusal</p> <p>Aumento de tamaño conocido de vegetaciones, amígdalas o presencia de pólipos nasales</p> <p>Paladar hendido, malformaciones nasales, síndromes cráneo-faciales (incluyendo Síndrome de Down), fibrosis quística, síndrome de cilio inmóvil u otras inmunodeficiencias sistémicas.</p> | | |
| 5.- ¿Tiene usted actualmente algún proceso alérgico, inflamatorio o infeccioso activos en la zona de los oídos, nariz o garganta ? | SÍ | NO |
| 6.- ¿Toma usted Sintrom o algún otro anticoagulante (Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban), Eliquis (apixaban), o heparina? | SÍ | NO |
| 7.- ¿Tiene estos síntomas con cierta frecuencia ? | SÍ | NO |

CUESTIONARIO DE DISFUNCIÓN TUBÁRICA ETDQ-7 en lengua española (ETDQ7-ve)**Traducción y adaptación del ETDQ-7 en lengua española**

De forma habitual (desde hace más de 1 mes), ¿cuánto y cuál de los siguientes síntomas le ha supuesto un problema para usted?	No es problema		Problema moderado			Problema grave	
	1	2	3	4	5	6	7
1. ¿Presión en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
2. ¿Dolor en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
3. ¿Sensación de taponamiento en los oídos o de estar “bajo el agua”?	1	2	3	4	5	6	7
4. ¿Síntomas auditivos cuando tiene un resfriado o sinusitis?	1	2	3	4	5	6	7
5. ¿Sonidos de <i>clic</i> o de pequeños estallidos en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
6. ¿Pitido o zumbidos en los oídos?	1	2	3	4	5	6	7
7. ¿Sensación de que su audición está amortiguada o reducida?	1	2	3	4	5	6	7

Puntuación total ETDQ-7ve (<15: no DT clínica, ≥15: DT clínica): _____

Anexo 6.- Variables secundarias analizadas

GRUPO DE CASOS	
Cuantitativas	Socio-demográficas <ul style="list-style-type: none"> - Edad - IMC Variables descriptivas de la migraña <ul style="list-style-type: none"> - Intensidad media de los ataques (1-10) - Número medio días con cefalea/mes - Número medio de ataques incapacitantes/mes - Duración media del ataque migrañoso (horas) Variables asociadas a las escalas <ul style="list-style-type: none"> - Estado de salud percibido (0-100) - Cuestionario MIDAS (anexo 7) [116] - Cuestionario EQ-5D (anexo 8) [118, 119] - HIT-6 (anexo 9) [117] - Escala de ansiedad de Hamilton (anexo 10) [120, 121] - Cuestionario de depresión de Beck-II (anexo 11) [126–128] - Escala de somnolencia de Epworth (anexo 12) [122, 123]
Cualitativas	Socio-demográficas <ul style="list-style-type: none"> - Género (masculino/femenino) - Etnia (caucásica, hispanoamericana, africana o asiática) - Estrés (sí/no) Variables descriptivas de la migraña <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de migraña (ME o MC) - Migraña con aura (sí/no) - Antecedente familiar de migraña (sí/no) - Criterio abuso fármacos (según ICHD-III)
GRUPO DE CONTROLES	
Cuantitativas	Edad Puntuación ETDQ-7ve
Cualitativas	Género (masculino/femenino)

IMC: Índice de masa corporal; ICHD: International Classification of Headache Disorders; MIDAS - Migraine Disability Assessment Scale; HIT – Headache Impact Test-6; EQ-5D - European Quality of Life-5 Dimensions.

Anexo 7.- Cuestionario MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) [116].

Conteste las siguientes preguntas sobre todos los dolores de cabeza que sufrió en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días faltó al trabajo o a la escuela en los últimos 3 meses debido a su dolor de cabeza? (si no va a la escuela o al trabajo indique 0).

2. ¿Cuántos días disminuyó a la mitad o menos su productividad en el trabajo o escuela en los últimos 3 meses debido a su dolor de cabeza? (No incluya los días que marcó en la pregunta 1 por faltar. Si no va a la escuela o al trabajo, marque 0).

3. ¿Cuántos días no hizo sus quehaceres domésticos en los últimos 3 meses debido a su dolor de cabeza?

4. ¿Cuántos días disminuyó a la mitad o menos su productividad en los quehaceres de la casa en los últimos 3 meses debido a su dolor de cabeza? (No incluya los días que ya contó en la pregunta 3 por no haber hecho sus quehaceres).

5. ¿Cuántos días no pudo participar en actividades familiares, sociales y de diversión en los últimos 3 meses debido a su dolor de cabeza?

- ≤ 5 , MIDAS Grado I. Ausencia o pequeña discapacidad.
- 6 a 10, MIDAS Grado II, Leve discapacidad.
- 11 a 20, MIDAS Grado III, Moderada discapacidad.
- ≥ 21 , MIDAS Grado IV:
 - IV-A \rightarrow Grave discapacidad \rightarrow 21-40.
 - IV-B \rightarrow Muy grave discapacidad \rightarrow 41-270.

Anexo 8.- Cuestionario EuroQol-5D (EQ-5D) [118, 119].

Marque con una cruz como esta ☒ la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar ☐
- Tengo algunos problemas para caminar ☐
- Tengo que estar en la cama ☐

Cuidado-Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal ☐
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo ☐
- Soy incapaz de lavarme o vestirme solo ☐

Actividades de Todos los Días (ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días ☐
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días ☐
- Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días ☐

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar ☐
- Tengo moderado dolor o malestar ☐
- Tengo mucho dolor o malestar ☐

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso/a ni deprimido/a ☐
- Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a ☐
- Estoy muy ansioso/a o deprimido/a ☐

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice “su estado de salud hoy,” hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

**Su estado
de salud
hoy**

Mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Peor estado
de salud
imaginable

Anexo 9.- Headache Impact Test 6 items (HIT-6) [117].

HIT-6TM (PRUEBA DE LOS EFECTOS DEL DOLOR DE CABEZA) (VERSIÓN 1.1)

Este cuestionario fue diseñado para ayudarle a describir y comunicar cómo se siente y lo que no puede hacer a causa de sus dolores de cabeza. Para completarlo, por favor rodee con un círculo una respuesta para cada pregunta.



1	Quando tiene dolores de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?				
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muy frecuentemente	Siempre
2	¿Con qué frecuencia los dolores de cabeza limitan su capacidad de hacer las actividades diarias normales, incluyendo el quehacer de la casa, el trabajo, la escuela o las actividades sociales?				
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muy frecuentemente	Siempre
3	Quando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desea recostarse?				
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muy frecuentemente	Siempre
4	En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansado/a como para trabajar o hacer las actividades diarias debido a sus dolores de cabeza?				
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muy frecuentemente	Siempre
5	En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harto/a o molesto/a debido a sus dolores de cabeza?				
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muy frecuentemente	Siempre
6	En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia los dolores de cabeza han limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?				
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Muy frecuentemente	Siempre

	+		+		+		+	
COLUMNA 1 (6 puntos cada una)		COLUMNA 2 (8 puntos cada una)		COLUMNA 3 (10 puntos cada una)		COLUMNA 4 (11 puntos cada una)		COLUMNA 5 (13 puntos cada una)

Para calificar su respuesta, sume los puntos de las respuestas de cada columna.

El significado de su calificación aparece a la vuelta de este formulario (pág. 2), luego discuta los resultados con su médico.

HIT-6TM US (Spanish) Versión 1.1 – Formato para el paciente

©2001 QualityMetric, Inc.

©2002 The GlaxoSmithKline Group of Companies. Reservados todos los derechos. Impreso en EE.UU. HCM745R0 Diciembre de 2002

Calificación total

Las calificaciones más altas indican un mayor efecto de los dolores de cabeza en su vida.

Rango de puntaje: 36-78.

- $\leq 49 \rightarrow$ *Nulo o escaso impacto* en calidad de vida.
- $50-55 \rightarrow$ *Leve impacto* en calidad de vida.
- $56-59 \rightarrow$ *Moderado impacto* en calidad de vida.
- $\geq 60 \rightarrow$ *Grave impacto* en calidad de vida.

Anexo 10.- Escala de ansiedad de Hamilton [120, 121].**Nombre****Fecha****Unidad/Centro****Nº Historia****ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON**

Población diana: Población general. Se trata de una escala heteroadministrada por un clínico tras una entrevista. El entrevistador puntúa de 0 a 4 puntos cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia del mismo. Se pueden obtener, además, dos puntuaciones que corresponden a ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) y a ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). Es aconsejable distinguir entre ambos a la hora de valorar los resultados de la misma. No existen puntos de corte. Una mayor puntuación indica una mayor intensidad de la ansiedad. Es sensible a las variaciones a través del tiempo o tras recibir tratamiento

Instrucciones para el profesional

Seleccione para cada ítem la puntuación que corresponda, según su experiencia. Las definiciones que siguen al enunciado del ítem son ejemplos que sirven de guía. Marque en el casillero situado a la derecha la cifra que defina mejor la intensidad de cada síntoma en el paciente. Todos los ítems deben ser puntuados.

SÍNTOMAS DE LOS ESTADOS DE ANSIEDAD	Ausente	Leve	Moderado	Grave	Muy grave/ Incapacitante
1. Estado de ánimo ansioso. Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad	0	1	2	3	4
2. Tensión. Sensación de tensión, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud.	0	1	2	3	4
3. Temores. A la oscuridad, a los desconocidos, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes.	0	1	2	3	4
4. Insomnio. Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar.	0	1	2	3	4
5. Intelectual (cognitivo) Dificultad para concentrarse, mala memoria.	0	1	2	3	4
6. Estado de ánimo deprimido. Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar prematuro, cambios de humor durante el día.	0	1	2	3	4

7. Síntomas somáticos generales (musculares) Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, crujir de dientes, voz temblorosa.	0	1	2	3	4
8. Síntomas somáticos generales (sensoriales) Zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo.	0	1	2	3	4
9. Síntomas cardiovasculares. Taquicardia, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístole.	0	1	2	3	4
10. Síntomas respiratorios. Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea.	0	1	2	3	4
11. Síntomas gastrointestinales. Dificultad para tragar, gases, dispepsia: dolor antes y después de comer, sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos acuosos, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borborigmos (ruido intestinal), diarrea, pérdida de peso, estreñimiento.	0	1	2	3	4
12. Síntomas genitourinarios. Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia.	0	1	2	3	4
13. Síntomas autónomos. Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección (pelos de punta)	0	1	2	3	4
14. Comportamiento en la entrevista (general y fisiológico) Tenso, no relajado, agitación nerviosa: manos, dedos cogidos, apretados, tics, enrollar un pañuelo; inquietud; pasearse de un lado a otro, temblor de manos, ceño fruncido, cara tirante, aumento del tono muscular, suspiros, palidez facial. Tragar saliva, eructar, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria por encima de 20 res/min, sacudidas enérgicas de tendones, temblor, pupilas dilatadas, exoftalmos (proyección anormal del globo del ojo), sudor, tics en los párpados.	0	1	2	3	4

Ansiedad psíquica	
Ansiedad somática	
PUNTUACIÓN TOTAL	

- 0-7 puntos → No ansiedad
- 8-12 puntos → Ansiedad leve
- 13-17 puntos → Ansiedad moderada
- ≥ 18 puntos → Ansiedad grave

Anexo 11.- Inventario de Depresión de Beck-II [126–128].**Inventario de Depresión de Beck (BDI-2)**

Nombre:..... Estado Civil..... Edad:..... Sexo.....
 Ocupación Educación:..... Fecha:.....

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido **las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de Sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito)

1. Tristeza

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo
- 2 Me siento triste todo el tiempo.
- 3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mí.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

3. Fracaso

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

4. Pérdida de Placer

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

5. Sentimientos de Culpa

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.

- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de Castigo

- 0 No siento que este siendo castigado
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con uno mismo.

- 0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre.
- 1 He perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusto a mí mismo.

8. Autocrítica

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme.
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría
- 2 Querría matarme
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

11 Agitación

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12 Pérdida de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.
- 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.
- 2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.
- 3 Me es difícil interesarme por algo.

13. Indecisión

- 0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.
- 1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones
- 2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.
- 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

- 0 No siento que yo no sea valioso
- 1 No me considero a mi mismo tan valioso y útil como solía considerarme
- 2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.
- 3 Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de Energía

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1. Tengo menos energía que la que solía tener.
- 2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado
- 3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

16. Cambios en los Hábitos de Sueño

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.
- 1^a. Duermo un poco más que lo habitual.
- 1b. Duermo un poco menos que lo habitual.
- 2a Duermo mucho más que lo habitual.
- 2b. Duermo mucho menos que lo habitual
- 3^a. Duermo la mayor parte del día
- 3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. Irritabilidad

- 0 No estoy tan irritable que lo habitual.
- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el Apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1^a. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
- 3^a. No tengo apetito en absoluto.
- 3b. Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de Concentración

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente
- 2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.
 1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.
 2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.
 3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

21. Pérdida de Interés en el Sexo

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
 1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.
 2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.
 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Guía para la interpretación del inventario de la depresión de Beck:

Puntuación	Nivel de depresión*
1-10	Estos altibajos son considerados normales.
11-16	Leve perturbación del estado de ánimo.
17-20	Estados de depresión intermitentes.
21-30	Depresión moderada.
31-40	Depresión grave.
+ 40	Depresión extrema.

* Una puntuación persistente de 17 o más indica que puede necesitar ayuda profesional.

Anexo 12.- Escala de somnolencia diurna de Epworth [122, 123].

Cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth

Nombre:..... Fecha:.....Edad:.....

Telf. Contacto: _____

Cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth				
¿Qué tan probable es que usted se sienta somnoliento o se duerma en las siguientes situaciones? Marque con una “X”.				
	Nunca tengo sueño (0 puntos)	Ligera probabilidad (1 punto)	Moderada probabilidad (2 puntos)	Alta probabilidad (3 puntos)
1.- Sentado leyendo				
2.- Viendo la Televisión				
3.- Sentado, inactivo en un lugar público (ej.: cine, teatro, conferencia, etc.)				
4.- Como pasajero de un coche en un viaje de 1 hora sin paradas				
5.- Estirado para descansar al mediodía cuando las circunstancias lo permiten				
6.- Sentado y hablando con otra persona				
7.- Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol				
8.- En un coche, estando parado por el tránsito unos minutos (ej.: semáforo, retención, etc.)				

Interpretación:

- < 9 puntos: Somnolencia diurna ausente o escasa
- 10-24 puntos: Somnolencia excesiva (10-15 puntos, posibilidad de apnea del sueño leve a moderada; 16-24, posibilidad de apnea del sueño grave).

Anexo 13.- DT clínica y diagnóstica en los controles y subgrupos de casos en relación a la edad.

DT clínica en relación a la edad en los grupos de estudio				
Grupo de sujetos	n	Edad media	Desviación estándar de la edad	p-valor
MC con DT clínica	15	44,60	11,93	0,5366
ME con DT clínica	12	42,42	7,51	
Grupo control con DT clínica	2	51,00	9,90	

DT diagnóstica en relación a la edad en los grupos de estudio				
Grupo de sujetos	n	Edad media	Desviación estándar de la edad	p-valor
MC con DT diagnóstica	4	45,75	7,46	0,4989
ME con DT diagnóstica	3	44,33	14,01	
Grupo control con DT diagnóstica	2	57,50	19,09	

Anexo 14.- Características socio-demográficas, clínicas y escalas utilizadas en relación a tipo de migraña.

Características socio-demográficas, clínicas y escalas utilizadas en relación a tipo de migraña				
		EPISÓDICA	CRÓNICA	p-valor
	Muestra, n (%)	58 (56,86)	44 (43,14)	
Variables socio-demográficas	Edad (mediana y DE)	41,16* (10,32)	46,59* (11,98)	0,016*
	Género, n (%)			0,425
	Femenino	54 (93,1)	38 (86,4)	
	Masculino	4 (6,8)	6 (23,6)	
	IMC (mediana e IQR)	23,10* [21,80 - 25,21]	25,75* [22,98 - 29,15]	0,007*
	Nivel de estudios (%)			0,065
	Básicos	1 (1,8)	2 (4,5)	
	Primarios	18 (31,6)	22 (50,0)	
	Secundarios	18 (31,6)	14 (31,8)	
	Universitarios	20 (35,1)	6 (13,6)	
	Estrés (%)	44 (75,9)	32 (72,7)	0,896
Variables clínicas de la migraña	Días cefalea/mes (mediana e IQR)	10,00* [8,00 - 14,00]	23,50* [18,00 - 30,00]	0,001*
	Ataques incapacitantes/mes (mediana e IQR)	2,00* [2,00 - 4,00]	5,50* [3,00 - 10,00]	0,001*
	Duración ataque (mediana e IQR)	36,00 [24,00 - 48,00]	48,00 [24,00 - 72,00]	0,527
	Intensidad ataques (0-10) (mediana e IQR)	8,00* [7,00 - 9,00]	9,00* [8,00 - 10,00]	0,010*
	Migraña con aura (%)	11 (19,0)	8 (18,2)	1,000
	Abuso fármacos (%)	47 (81,0)	36 (81,8)	1,000
	Antecedentes familiares (%)	43 (74,1)	34 (77,3)	0,895
Escalas	MIDAS (mediana e IQR)	31,50* [14,25 - 58,00]	48,50* [32,25 - 72,75]	0,007*
	BECK (mediana e IQR)	10,00* [5,25 - 15,00]	15,00* [8,75 - 21,25]	0,018*
	EPWORTH (mediana e IQR)	6,50 [4,00 - 11,00]	6,00 [2,00 - 11,00]	0,368
	HAMILTON (mediana e IQR)	17,00 [10,00 - 23,75]	21,50 [15,00 - 25,25]	0,074
	HIT6 (mediana e IQR)	61,00 [56,25 - 65,00]	64,00 [59,75 - 67,25]	0,070
	Estado salud percibido (mediana e IQR)	75,00* [60,00 - 83,75]	60,00* [45,00 - 71,25]	0,001*
	EQ-5D (mediana e IQR)	10,00 [8,25 - 12,00]	11,00 [9,00 - 13,00]	0,056

DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartílico; IMC: Índice de Masa Corporal; MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale; HIT-6: Headache Impact Test-6 ítems; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions.

* p- valor significativo

Anexo 15.- Características socio-demográficas, descriptivas y escalas utilizadas en relación a la presencia de DT clínica.

Variables socio-demográficas, descriptivas y escalas utilizadas en relación a la DT clínica				
		No DT clínica	Sí DT clínica	p-valor
	Muestra, n (%)	75	27	
Variables socio-demográficas	Edad (mediana y DE)	43,45 (11,82)	43,63 (10,08)	0,945
	Género, n (%) Femenino Masculino	67 (89,3) 8 (10,7)	25 (92,6) 2 (7,4)	0,912
	IMC (mediana e IQR)	24,30 [22,25 – 27,25]	23,10 [21,30 – 25,80]	0,172
	Nivel de estudios (%) Básicos Primarios Secundarios Universitarios	2 (2,7) 31 (41,9) 24 (32,4) 17 (23,0)	1 (3,7) 9 (33,3) 8 (29,6) 9 (33,3)	0,728
	Estrés (%)	54 (72,0)	22 (81,5)	0,477
	Días cefalea/mes (mediana e IQR)	15,00 [10,00 - 23,00]	20,00 [14,50 – 25,00]	0,075
Variables descriptivas de la migraña	Ataques incapacitantes/mes (mediana e IQR)	3,00 [2,00 – 5,50]	3,00 [2,00 – 5,50]	0,525
	Duración ataque (mediana e IQR)	36,00* [24,00 – 48,00]	48,00* [24,00 72,00]	0,040*
	Intensidad ataques (0-10) (mediana e IQR)	8,00 [8,00 – 9,50]	9,00 [8,00 – 10,00]	0,306
	Migraña con aura (%)	14 (18,7)	5 (18,5)	1,000
	Abuso fármacos (%)	61 (81,3)	22 (81,5)	1,000
	Antecedentes familiares (%)	55 (73,3)	22 (81,5)	0,560
Escalas	MIDAS (mediana e IQR)	33,00* [19,00 – 56,00]	54,00* [35,50 – 72,00]	0,011*
	BECK (mediana e IQR)	12,00 [6,00 – 18,00]	11,00 [7,50 – 17,50]	0,961
	EPWORTH (mediana e IQR)	6,00 [3,00 – 11,00]	7,00 [3,00 – 11,00]	0,468
	HAMILTON (mediana e IQR)	17,00 [10,00 – 24,00]	23,00 [19,00 – 31,00]	0,008
	HIT6 (mediana e IQR)	62,00 [57,00 – 65,00]	65,00 [60,50 - 67,00]	0,059
	Estado salud percibido (mediana e IQR)	70,00 [50, 00 – 80,00]	65,00 [47,50 – 80,00]	0,467
	EQ-5D (mediana e IQR)	10,00 [9,00 – 12,00]	11,00 [9,50 - 13,00]	0,231

DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartílico; IMC: Índice de Masa Corporal; MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale; HIT-6: Headache Impact Test 6 items; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions.

* p- valor significativo

Anexo 16.- Subanálisis comparativo segregando el grupo de ME por días de cefalea/mes.

Subanálisis comparativo segregando el grupo de ME por días de cefalea/mes				
		≤ días 8 cefalea/mes	≥ 9 días cefalea/mes	p-valor
	Muestra, n (%)	20	38	
Variables socio-demográficas	Edad (mediana y DE)	40,25 (10,11)	41,63 (10,53)	0,632
	Género, n (%)			0,222
	Femenino	17 (85,0)	37 (97,4)	
	Masculino	3 (15,0)	1 (2,6)	
	IMC (mediana e IQR)	23,10 [21,80 - 25,61]	23,25 [21,25 - 25,17]	0,961
	Nivel de estudios (%)			0,471
	Básicos	0 (0,0)	1 (2,6)	
	Primarios	4 (21,1)	14 (36,8)	
	Secundarios	8 (42,1)	10 (26,3)	
	Universitarios	7 (36,8)	13 (34,2)	
	Estrés (%)	16 (80,0)	28 (73,7)	0,833
Variables clínicas de la migraña	Ataques incapacitantes/mes (mediana e IQR)	2,00 [2,00 - 3,25]	2,50 [2,00 - 4,00]	0,408
	Duración ataque (mediana e IQR)	24,00 [24,00 - 48,00]	42,00 [24,00 - 66,00]	0,297
	Intensidad ataques (0-10) (mediana e IQR)	7,00* [6,75 - 8,00]	9,00* [8,00 - 9,75]	0,001*
	Migraña con aura (%)	4 (20,0)	7 (18,4)	1,000
	Abuso fármacos (%)	12 (60,0)	35 (92,1)	0,009*
	Antecedentes familiares (%)	16 (80,0)	27 (71,1)	0,671
Escala	MIDAS (mediana e IQR)	25,00* [8,50 - 30,50]	43,00* [20,00 - 61,50]	0,006*
	BECK (mediana e IQR)	6,50 [3,00 - 12,00]	11,50 [7,00 - 15,00]	0,093
	EPWORTH (mediana e IQR)	8,50 [4,50 - 12,00]	6,00 [4,00 - 10,75]	0,533
	HAMILTON (mediana e IQR)	12,50 [8,00 - 19,25]	18,50 [13,00 - 26,50]	0,028*
	HIT6 (mediana e IQR)	61,00 [52,00 - 65,00]	63,00 [59,00 - 65,00]	0,321
	Estado salud percibido (mediana e IQR)	77,00 [68,00 - 86,25]	72,50* [55,00 - 80,00]	0,261
	EQ-5D (mediana e IQR)	10,00 [7,75 - 11,00]	10,00 [9,00 - 12,00]	0,198

DE: Desviación estándar; IQR: Rango intercuartílico; IMC: Índice de Masa Corporal; MIDAS: Migraine Disability Assessment Scale7; HIT-6: Headache Impact Test-6 items; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions.

* p- valor significativo

